Aus der Klinik für Haut- und Geschlechtskrankheiten der Universität
W ü r z b u r g
Vorstand: Professor Dr. med. H. S c h u e r m a n n

Ü B E R D A S M A L I G N E M E L A N O M
U N D D I E
M E L A N O T I S C H E P R A E C A N C E R O S E

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n

verfaßt und der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Julius - Maximilians - Universität Würzburg

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von

Justine Lohr
aus Würzburg

Würzburg 1957

Aus der Klinik für Haut- und Geschlechtskrankheiten der Universität
W ü r z b u r g
Vorstand: Professor Dr. med. H. S c h u e r m a n n

Ü B E R D A S M A L I G N E M E L A N O M
U N D D I E
M E L A N O T I S C H E P R A E C A N C E R O S E

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n

verfaßt und der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Julius - Maximilians - Universität Würzburg

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von

Justine Lohr
aus Würzburg

Würzburg 1957

Referent: Professor Dr. med. Hans S c h u e r m a n n

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

Tag der mündl. Prüfung:
30. Januar. 1967.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität Würzburg

Inhaltsverzeichnis

		Seite
I.)	Malignes Melanom	1
A.)	Historischer Überblick	1
B.)	Pathogenese	4
C.)	Klinisches Bild	7
D.)	Malignes Melanom und Probeexcision	10
E.)	Histologie	11
II.)	Melanotische Praecancerose	13
A.)	Historischer Überblick	13
B.)	Pathogenese	14
C.)	Klinisches Bild	15
D.)	Melanotische Praecancerose und Probeexcision	16
E.)	Histologie	16
III.)	Beobachtungen aus der Universitäts-Hautklinik Würzburg	19
IV.)	Differentialdiagnose	29
a.)	des malignen Melanoms	29
b.)	der melanotischen Praecancerose	30
V.)	Ergebnisse nach klinischen Gesichtspunkten	31
1.)	Geschlechtsverteilung	31
2.)	Lokalisation	32
3.)	Altersverteilung	34
VI.)	Therapie	36
a.)	des malignen Melanoms	36
b.)	der melanotischen Praecancerose	46
c.)	Zur Frage der Excision von Naevuszellnaevi	46
VII.)	Prognose	47
a.)	des malignen Melanoms	47
b.)	der melanotischen Praecancerose	49
VIII.)	Zusammenfassung	50
IX.)	Literaturverzeichnis	I

I.) Malignes Melanom

A.) Historischer Überblick

Krankheitsbilder unklarer Genese weisen oft eine große Zahl von Bezeichnungen auf, die einerseits auf die pathologisch-anatomischen Einteilungsprinzipien, andererseits auf die Blickpunkte verschiedener Fachrichtungen zurückzuführen sind. Besonders auffallend ist beim malignen Melanom die unterschiedliche Nomenklatur, die teils nach morphologischen, teils nach genetischen Gesichtspunkten geprägt wurde. Für das maligne Melanom wurden von verschiedenen Autoren folgende Namen gewählt: Melanocarcinom, Naevocarcinom, Melanosarcom, Melanoma sarcomatodes (B o r s t), malignes Chromatophorom (R i b b e r t), Melanomalignom, Melanocytoblastom (L u b a r s c h), Melanoblastom und malignes Melanom.

Bereits in der Ära vor V i r c h o w kannte man die Zusammenhänge zwischen pigmentierten Muttermälern und malignen Melanomen. Wegen der Ähnlichkeit der Morphologie des Naevus und des malignen Melanoms sind die Theorien über Wesen und Entstehung dieser beiden Veränderungen eng miteinander verknüpft.

Jedes nach morphologischen Kriterien orientierte Einteilungsprinzip der malignen Melanome ist nach M i e s c h e r von vornherein deswegen illusorisch, weil sich oft in dem gleichen Tumor ein phantastischer Polymorphismus der Zellformen und Gewebsstrukturen findet. Die auf Grund struktureller Ähnlichkeit mit epidermalen und mesenchymalen Strukturen vorgenommene Trennung in Melanocarcinome und Melanosarcome hat nach M i e s c h e r keine Berechtigung mehr. Stimmt man der Ansicht U n n a s von der epithelialen Natur der Naevuszellen zu, so ist der Begriff Melanosarcom heute nur noch zutreffend für die sehr seltenen mesenchymatischen Geschwülste (Mélanosarcome mésenchymateux - D a r i e r), die aus den blauen Naevi und den Mongolenflecken entstehen (B l o c h, D a r i e r, M i e s c h e r u.a.). Sie nehmen ihren Ausgang von den eigentümlich bandförmigen, cutanen Melanoblasten, die in den tieferen Cutisschichten liegen und atavistische Überreste eines, bei zahlreichen Tieren gut ausgebildeten, cutanen, mesodermalen Pigmentla-

gers darstellen (A d a c h i). Echte Melanosarcome können beim Menschen demnach an Orten mesodermaler Pigmentbildung entstehen, so z.B. in der Cutis (Mongolenfleck, blauer Naevus), in der Chorioidea, im Corpus ciliare und in der Iris.

Ein weiterer Grund für die Willkürlichkeit der Nomenklatur ist darin zu suchen, daß die Ansichten über die Genese der Naevuszellen und somit der bösartigen Pigmentgeschwülste auseinandergehen.

Unter den verschiedenen Theorien der Naevuszellnaevusgenese sind die endotheliale, die mesenchymale, die epitheliale und die neurale die bedeutungsvollsten (V o s s).

Da nach D e m i é v i l l e (1880) die Naevuszelle von Endothelzellen der Blutkapillaren abstammen soll, werden die Naevuszellnaevi von diesem Autor als Endotheliome bezeichnet. V. R e c k l i n g h a u s e n (1882) akzeptierte zwar den endothelialen Ursprung der Naevi, die aber Lymphangiofibrome genannt werden sollen, da sie nach seiner Meinung lymphoendotheliale Elemente darstellen.

Nach R i b b e r t s Beobachtungen (1897) sind die Pigmentzellen Mesodermabkömmlinge, d.h. sie sind von jugendlichen, noch pigmentfreien Chromatophoren abzuleiten.

1893 stellte U n n a seine noch heute von vielen Autoren anerkannte Theorie über die epitheliale Abkunft der Naevuszelle auf; danach stellt sie eine metaplastisch veränderte, in die Cutis abgetropfte Retezelle dar. Eine bedeutende Stütze der U n n a schen Lehre schuf B l o c h, indem er durch Entdekkung der Dopaoxydase zur Klärung der Pigmentverhältnisse beitrug. Beim Verwenden von gefrorenen, pigmentbildenden Geweben konnten Melanoblasten - Zellen, die selbst Pigment bilden können - von Melanophoren - Zellen, die das Pigment nur speichern - unterschieden und eine in den pigmentbildenden Zellen befindliche Oxydase nachgewiesen werden. Bei Zusatz der Oxydase zu der farblosen Verbindung Dioxyphenylalanin (Dopa) bildete sich Melanin, das gefärbte Oxydationsprodukt. Mit dieser Reaktion konnte festgestellt werden, daß nur Zellen, die in der Basalschicht der Epidermis liegen, selbständig Melanin bilden können, während die pigmentbildende Oxydase (Dopaoxydase) im nor-

malen cutanen Bindegewebe nicht nachzuweisen ist. Somit galt die epidermale Zugehörigkeit der Naevuszelle als gesichert. Die Richtigkeit dieser Theorie wurde durch zahlreiche Arbeiten anderer Autoren (D a r i e r, G a n s, K r e i b i c h, K y r l e, R i c h t e r, U n n a, M i e s c h e r u.a.) bestätigt. B r o d e r s und Mc C a r t h y waren von der Epidermogenese so überzeugt, daß sie die Bezeichnung "Melanoepitheliom" prägten. Obwohl U n n a s Lehre viele Anhänger fand und auch heute noch von vielen Autoren anerkannt wird, mehren sich während der letzten Jahre die Anhänger der neurogenen Theorie. V o s s schreibt: "Wir leben in einer "neurogenen" Ära". S o l d a n beschrieb jedoch schon 1899 Zusammenhänge zwischen Pigmentmälern und Neurofibromatose und hat die Theorie der neurogenen Naevuszellnaevusgenese damals schon erwogen. 1926 stellte M a s s o n seine Theorie über die neurogene Herkunft der Naevuszellen auf. Sie gehen nach seinen Untersuchungen aus Begleitzellen der Hautnerven hervor und entsprechen den Schwannschen Scheidezellen. Zellnaevi und ebenso maligne Melanome seien demnach auf Veränderungen der Endapparate der sensiblen Hautnerven zurückzuführen und stellen epithelial-neurale Mischgeschwülste dar.

Auch F e y r t e r, der der epithelialen Theorie nicht zustimmt, kommt 1937/38 zu dem Ergebnis, daß die Naevuszelle ein Abkömmling des peri-endoneuralen Hüllsystems darstellt. V o s s beantwortet 1952 in einer Arbeit über das Naevusproblem die Frage nach der geweblichen Herkunft des zelligen Naevus im neurogenen Sinne, indem er den Zellnaevus als eine komplexe neurogene Fehlbildung beschreibt und als Beweis der nervösen Natur folgende Punkte anführt:

1.) Die dem histologischen Bild eines cutanen, cerebrospinalen Nerven entsprechenden Anordnungen und Verlaufsrichtungen der Zellformationen.
2.) Das gehäufte Vorkommen tastkörperchenähnlicher Gebilde.
3.) Das Auftreten L a n g h a n s scher Blasenzellen.
4.) Der mit Versilberungsmethoden nachweisbare Zusammenhang von Naevuszellen und Nervenfasern.
5.) Die oftmals segmentäre Anordnung der Naevi in der Verlaufsrichtung peripherer Hautnerven.
6.) Die Veränderungen des Getastes (Sensibilität) im Naevusbereich.

Da über die Genese der Naevuszelle keine einheitlichen Ansichten bestehen und dementsprechend die Einteilung der bösartigen Pigmentgeschwülste nach histogenetischen Kriterien unbefriedigend ist, hat L u b a r s c h vorgeschlagen, alle Pigmentzellgewächse als Melanocytoblastome zu bezeichnen. Andere Autoren umgehen die Schwierigkeit mit den Bezeichnungen Melanomalignom oder malignes Melanom, die heute viel verwendet werden.

B.) Pathogenese

In allen Geweben mit pigmentführenden Zellen - in der Haut, in den Schleimhäuten, die sich aus dem äußeren Keimblatt entwikkeln, in der Aderhaut des Auges und in den Leptomeningen - kann ein malignes Melanom entstehen. Der Neubildungsprozeß geht entweder als melanome d'embleé (D u b r e u i l h) auf makroskopisch unpigmentierter, also scheinbar gesunder Haut vor sich, häufiger aber auf dem Boden einer besonders pigmentierten Hautpartie, wie z.B. auf einem Naevuszellnaevus oder einer melanotischen Praecancerose. Im ersten Fall nimmt Mc G o v e r n an, daß Naevi mikroskopischer Größe vorliegen. Ist der Zeitabschnitt vom Auftreten einer melanotischen Praecancerose bis zur malignen Entartung sehr kurz, so ist dieses Ereignis ebenfalls kaum vom melanome d'embleé abzugrenzen.

Die Entstehung auf dem Boden eines Pigmentnaevus wird als die häufigste Entwicklungsform angesehen. Sie wird von verschiedenen Autoren mit 50 bis 65 % angegeben (A c k e r m a n n, T a p p e i n e r u.a.). Auch amelanotische Melanome gehen häufig aus Pigmentnaevi hervor. H o r w i t z teilte aus der Mayoklinik 49 Beobachtungen mit, von denen 18 aus einem Naevus entstanden sind.

Die maligne Entartung eines Naevus zeigt sich im allgemeinen durch Verstärkung der Pigmentierung, die dem Tumorwachstum lange Zeit vorausgehen kann. Wachstumsvorgänge beim Naevus, besonders nach dem 2. Lebensdezennium, sind ebenfalls von ominöser Bedeutung, wenn sie vergesellschaftet sind mit Verstärkung der Pigmentierung oder Entzündung. Nach M i e s c h e r ist die Beurteilung von Wachstumsvorgängen beim Naevus bezüglich der

Frage der Malignität ein wichtiges und umstrittenes Gebiet. Umgeben sich die Naevi bei ihrer Vergrößerung mit einem Pigmentsaum, so ist dieses alleinige Ereignis als Indiz für ein Wachstum, jedoch noch nicht für ein Kriterium der Malignität zu betrachten. Die Entscheidung soll nach M i e s c h e r besonders dann sehr schwierig sein, wenn an Naevi, die sich in engerer oder weiterer Umgebung eines entarteten Naevus befinden, induktive Wachstumserscheinungen auftreten, die relativ häufig vorkommen sollen. M i e s c h e r sowie A l l e n und S p i t z beobachteten andererseits, daß Hauttumoren, die in der Umgebung eines malignen Melanoms auftreten, oft keine Metastasen, sondern maligne umgewandelte Naevi darstellen.

Neben den bereits erwähnten Ausgangspunkten für maligne Melanome, wie makroskopisch gesunde Haut, Naevuszellnaevi und melanotische Praecancerosen werden von H e l l m a n n noch lupöse Hautveränderungen und von N i c o l a s Xeroderma pigmentosum angegeben.

Das maligne Melanom ist eine der am meisten gefürchteten Geschwülste, da es sich häufig in relativ frühem Stadium sowohl auf dem Lymphwege als auch auf dem Blutwege ausbreitet und schließlich schrankenlos im Körper Metastasen setzt, ja sogar die Placenta durchbrechen kann (A u l e r).

Das klinische Verhalten, die Bösartigkeit und Neigung zu frühzeitiger und ausgedehnter Metastasierung bezeichnen C h a o u l und G r e i n e d e r als Folge gewisser pathologisch-anatomischer Eigentümlichkeiten des malignen Melanoms: "Lockerer Zusammenhang der Geschwulstzellen und dadurch die außerordentliche Fähigkeit infiltrativen Wachstums und der Gefäßreichtum, der besonders leichte Verletzungsmöglichkeiten bietet." W a l t h e r fand unter seinem Sektionsgut von Patienten mit metastasierenden Hautkrebsen bei mehr als 1/3 die relativ seltenen malignen Melanome. Die Bösartigkeit der malignen Melanome wird auch dadurch besonders bewiesen, daß nach W a l t h e r nur 2-3 % aller Hautkrebse auf dem Lymph- oder Blutwege metastasieren. W a l t h e r weist darauf hin, daß die malignen Melanome vom Standpunkt der Metastasenforschung aus das größte Interesse bieten, da nicht nur die Zahl ungewöhnlich groß ist, sondern auch die Lokalisation der Metastasen von der anderer Tu-

moren abweicht. Die außergewöhnlich reichhaltige Metastasierung der malignen Melanome erfaßt auch Organe, die sonst nur selten Sitz von Metastasen werden, wie z.B. die Zunge, der Samenstrang oder die Cauda equina des Rückenmarks. M i e s c h e r bezeichnete die Melanomzelle als universell organotrop, da sie fähig ist, sich in allen Organen anzusiedeln und zu vermehren. Die hämatogene Metastasierung hält W a l t h e r auch deshalb für interessant, weil sie sich nach Passage des Lungenfilters nicht an die Standardreihenfolge hält, sondern die Organe in folgender Reihenfolge befällt: Gehirn 71 %, Leber 52 %, Knochenmark 48 %, Herzmuskel, Dünndarm, Schilddrüse und Nebennieren 43 %, Haut 38 %, Bauchspeicheldrüse 33 % und Nieren 29 %. H e l l r i e g e l fand ebenfalls Gehirn, Leber und Knochenmark am häufigsten, die Nieren am seltensten von Metastasen befallen. S c h u e r m a n n hat auf die Häufigkeit der Melanommetastasen im Bereich des Zentralnervensystems hingewiesen, die nicht nur praktisch, sondern auch theoretisch (genetisch) bedeutsam seien. Im Gegensatz dazu steht die ungeheuere Seltenheit primärer maligner Melanome des Zentralnervensystems und des Rückenmarkes. Nach K i n g, C h a m b e r s und G a r e y ist sowohl der Ursprung dieser malignen Melanome ungeklärt als auch die Tatsache, daß Blutgefäße nicht arrodiert und außerhalb des Gehirns und Rückenmarkes keine Metastasen gesetzt werden.

Während meist der Primärtumor das Krankheitsbild - zumindest in seinen Anfängen - beherrscht, werden aber auch Beobachtungen beschrieben, bei denen die bei der Sektion festgestellten Veränderungen an den inneren Organen Veranlassung zur Suche nach einem Primärtumor geben. V e r s é beschreibt 8 solcher Sektionen, bei denen der unscheinbare Ausgangsherd anfangs fast unbeachtet blieb, und bei denen erst durch die inneren Metastasen nach einem Primärtumor gefahndet wurde.

Ausgesprochener Bösartigkeit des malignen Melanoms und seiner frühzeitigen Metastasierungsneigung steht ab und zu langsames Wachstum und späte Metastasenbildung gegenüber. S c h i r r e n berichtete über eine generalisierte Spätmetastasierung bei einer 44-jährigen Patientin, der vor 13 Jahren wegen eines malignen Melanoms der Aderhaut ein Auge enukleiert wurde. Der Tumor hatte mindestens 18 Monate bestanden und Sehstörungen ver-

ursacht, die bis zur Erblindung führten. C e e l e n beobachtete 1952 2 Kranke, bei denen ein primäres malignes Melanom der Aderhaut mit dem Bulbus entfernt wurde und jeweils 9 Jahre später durch ausgedehnte Spätmetastasierung der exitus letalis erfolgte. Mc C a r t h y sah mehrere Patienten mit malignem Melanom der Aderhaut mit Spätmetastasierung. M a t r a s, G e r n e z und M a l l e t sowie B a l c e r e k beschrieben Spätmetastasierungen nach 17, 20 und 27 Jahren nach operativer Beseitigung des Primärtumors. B e c k e r konnte sogar das ungewöhnlich lange zeitliche Intervall von 40 Jahren beobachten. S c h i r r e n macht auf die bemerkenswerte Tatsache aufmerksam, daß die Metastasierung von malignen Melanomen der Aderhaut verzögert zu erfolgen scheint.

Obwohl das klinische Bild des malignen Melanoms und seiner Entwicklung sich von Fall zu Fall sehr verschieden darbietet, indem einerseits die Metastasierung ausgedehnt und frühzeitig einsetzt, andererseits die für Melanommetastasen charakteristischen Wachstumspausen den ganzen Krankheitsverlauf in die Länge ziehen, ist die Prognose ohne rechtzeitige Behandlung stets infaust.

C.) Klinisches Bild

Das melanome d'embleé erscheint makroskopisch zuerst als kleiner meist stecknadelkopfgroßer bis linsengroßer, dunkelbrauner bis blauschwarzer Fleck, der geringen Juckreiz verursachen kann und deshalb häufig zerkratzt wird. Durch oberflächliche Infiltration wandelt er sich in ein leicht erhabenes, flaches oder halbkugeliges, häufig derbes Knötchen um, das von vielen Patienten für eine Blutblase gehalten wird. In diesem Stadium kann es längere Zeit verharren oder es beginnt plötzlich rasch zu wachsen, wobei Traumatisierung eine nicht unbedeutende Rolle spielt. Der Tumor dringt in die Tiefe, bildet ausgedehnte Infiltrate oder sitzt scheibenförmig, knollig, pilzartig, in seltenen Fällen gestielt der Haut auf. Seine Oberfläche ist glatt, unregelmäßig höckerig oder gelappt. Die Konsistenz der Tumoren ist im Anfang meist derb, später weich bis dickflüssig, sodaß beim Anschneiden eines solchen Knotens der ganze Inhalt als schwarze Masse auslaufen kann. Die Farbe ist hellbraun bis blauschwarz mit allen Über-

gängen, wobei das ganze Gewebe diese Pigmentierung aufweist. Durchaus nicht selten sind maligne Melanome, in deren Gewebe ungefärbte Partien enthalten sind, sodaß sie ein eigentümlich scheckiges Aussehen haben, oder solche, die makroskopisch völlig unpigmentiert erscheinen. V i r c h o w hob schon hervor, daß selten die Pigmentierung universell ist, andererseits fand S c h u e r m a n n in allen Fällen selbst beobachteter "amelanotischer Melanome" irgendwo "melanotische" Bezirke.

Häufig bleiben die Tumoren zunächst klein, wachsen aber nicht selten bis zu Faustgröße an. Meist schon frühzeitig erodiert die Oberfläche, näßt, blutet leicht und bedeckt sich mit Krusten. Aus dem Zerfall des Geschwulstgewebes resultiert dann schließlich ein mehr oder weniger tiefes Ulcus.

Daneben kennt man von Anfang an sich flächenhaft entwickelnde maligne Melanome, wobei sich dunkelbraune bis blauschwarze Herde in relativ kurzer Zeit auf der Haut immer weiter ausbreiten und die Oberfläche infiltrieren (melanome en nappe). In der Umgebung finden sich häufig ein blauschwarzer Pigmenthof oder kleine secundäre Herdchen, die durch Ausbreitung auf dem Lymphwege dort entstehen und mit dem Primärherd im Laufe seines weiteren Wachstums bald verschmelzen.

Die Entstehung des malignen Melanoms auf dem Boden eines Pigmentnaevus gestaltet sich in ihren Anfängen etwas verschieden vom melanome d'emblée. Die maligne Umwandlung des Naevus deutet sich im allgemeinen durch Verstärkung der Pigmentierung an, die schwarze Töne annimmt. Nicht selten bildet sich ein dunkel pigmentierter Hof um den Naevus oder es spielen sich entzündliche Vorgänge ab, die das häufige - jedoch nicht regelmäßig von den Patienten geklagte - Kribbeln und Jucken verursachen und dann infolge Kratzens zu Nässen und Blutung führen.

Häufig ist der Naevus vor der Entartung so klein, daß sein Vorhandensein nicht beobachtet wurde und deshalb von den Patienten in der Anamnese nicht angegeben werden kann.

Zeigt er etwas größere Ausdehnung, so wird nicht selten nur ein Teil vom Wachstum betroffen. Die befallene Stelle zeigt Infiltration und bald flächenförmige Ausbreitung durch Einbeziehung des langsam sich weiter ausdehnenden Pigmentsaumes in das Tumor-

wachstum.

Bei Metastasierung des malignen Melanoms werden die regionalen Lymphknoten meist zuerst befallen und zeigen dann durch rasch fortschreitende Volumenvermehrung, daß sich Geschwulstkeime in ihrem Gewebe festgesetzt haben. Das Wachstum kann so rapid vor sich gehen, daß die Patienten über Spontanschmerz in dem befallenen Gebiet klagen.

Hautmetastasen sitzen als subkutane oder intrakutane, meist kleine blauschwarze Knötchen in unmittelbarer Umgebung des Primärtumors, einzeln oder in mehreren Exemplaren über den ganzen Körper verteilt und treten ab und zu auch in solch großer Zahl auf, daß der Körper geradezu mit kleinen Tumoren überschüttet erscheint.

Praktisch sämtliche inneren Organe und serösen Häute können Sitz von Metastasen sein. Hier wie bei den Hautmetastasen können die Knoten - unabhängig vom Primärtumor - in ihrem Pigmentreichtum sehr verschieden sein. Selbst bei gleichen Patienten können stark pigmentierte, farblose und gemischte Knoten auftreten.

Ist Metastasierung des malignen Melanoms eingetreten, so kann Melanin oder dessen Vorstufe Melanogen in den Harn übertreten. Der Nachweis dieser Stoffe erfolgt durch die Reaktionen nach T h o r m ä h l e n und J a k s c h. Melaninhaltiger Harn zeigt bereits bei der Entleerung dunkle Farbe, melanogenhaltiger ist erst normal gefärbt, dunkelt beim Stehen an der Luft und kann schließlich tiefschwarz erscheinen. Dieser Vorgang ist durch Zusatz oxydierender Mittel, wie Kaliumbichromat, Salpetersäure, Ferrichlorid usw. zu beschleunigen. Da im Harn vorhandenes Melanin oder Melanogen meist nur bei ausgedehnter Metastasierung zu erwarten ist, spielt sein Nachweis weniger bei der Diagnose als bei der Frage des therapeutischen Vorgehens eine Rolle.

Ein weiteres Zeichen ausgedehnter Durchsetzung des Körpers mit pigmentbildenden und zerfallenden Melanommetastasen und somit Überschwemmung des Organismus mit Pigment ist eine allgemeine Melanose, wobei alle Körpergewebe, darunter auch die Haut, durch Pigmentphagocytose eine diffuse Pigmentierung erhalten.

Neben Melanurie und Melanose können wir im Endstadium der Melanomatose ähnliche Erscheinungen finden wie bei anderen malig-

nen Tumoren mit Metastasenbildung: allgemeine Kachexie und evtl. Störungen, die durch den besonderen Sitz der einzelnen Geschwulstknoten hervorgerufen werden wie z.B. Ikterus durch Lebermetastasen, Ileus durch Darmmetastasen usw.

D.) Malignes Melanom und Probeexcision

Diagnosen, die durch anamnestische Angaben und klinisches Bild nicht mit Sicherheit gestellt werden können, sollen stets durch Biopsie geklärt werden. Diese Methode, die für andere bösartige Geschwülste absolut gültig ist, wird heute allgemein für das maligne Melanom abgelehnt (C h a o u l, G r e i n e d e r, H e l l r i e g e l, M i e s c h e r, R i c h t e r, S c h i r r e n, S c h u e r m a n n u.a.). Die Probeexcision verletzt in der Regel das maligne Melanom und birgt die Gefahr in sich, daß Geschwulstzellen in Gewebsspalten, Lymph- und Blutbahn eindringen und auch bei anschließender "Excision weit im Gesunden" oder bei Elektrokoagulation bereits der Zerstörung entgehen und zur regionären und allgemeinen Metastasierung führen können.

Der immer wieder beobachtete katastrophale Ausgang veranlaßte viele Autoren, auf jeden operativen Eingriff und somit auch auf die Probeexcision besser zu verzichten. Dieser Meinung kann entgegengestellt werden, daß sicher ohne Probeexcision der eine oder andere Tumor zu Unrecht als malignes Melanom behandelt wird und damit vor allem die Statistiken mancher Strahleninstitute verbessert werden.

Dieser Tatsache geht M i e s c h e r aus dem Wege, indem er in Fällen, in denen er eine histologische Bestätigung der Diagnose wünscht, erst die Strahlenbehandlung durchführt und nach deren Abschluß den Resttumor entfernt. Die Diagnose läßt sich in der Regel ohne Schwierigkeiten stellen, wenn auch die Strahlenreaktion eine wesentliche Degeneration des Tumorgewebes verursacht hat und Mitosen fehlen.

S c h u e r m a n n stellt bei unklaren Fällen die Forderung nach exakter Diagnose durch Probeexcision noch aus anderem Grunde: die bei der Röntgenstrahlenbehandlung eines malignen Melanoms durchschnittlich angewendeten hohen Dosen verursachen

Spätschäden in Form von Nekrosen, evtl. heftigen quälenden Schmerzen und vor allem tiefgreifenden, oft sehr schlecht heilenden Ulcerationen. Es ist deshalb keine Kleinigkeit, eine Veränderung, die kein Melanom ist, einer solchen Behandlung auszusetzen und den Patienten eine langwierige Behandlung sowie sonstige, evtl. damit verbundene Unannehmlichkeiten zuzumuten. In der hiesigen Klinik wird deshalb die Tumoraktivität durch Anbehandeln mit Röntgennahstrahlen blockiert, wozu etwa 6000-8000 r für ausreichend erachtet werden und dann vom Rande der Geschwulst ein kleines Gewebsstückchen mit der Diathermieschlinge abgetragen und histologisch untersucht.

T z a n c k und Mitarbeiter propagierten eine als Cytodiagnostik bezeichnete Methode, bei der durch Abkratzen der Tumoroberfläche oder durch Punktion des Tumors gewonnenes Material als ausgestrichenes und gefärbtes Präparat untersucht wird. Auch hier stellt die Art der Zellbreigewinnung eine gefährliche Maßnahme dar, da der Tumor verletzt wird. Auf der Suche nach geeigneten Methoden zur Diagnosestellung schlägt S t e n g e r die Sternalpunktion vor, bei der bei 4 von 6 sternalpunktierten Melanompatienten in den Reticulumzellen neben anderen Einschlüssen schwarzgrünlich schimmernde Schollen nachgewiesen wurden. Bei Nicht-Melanompatienten wurden solche Einschlüsse nicht gefunden.

Die Punktion von Lymphknoten, bei denen Verdacht auf Metastasierung besteht, ist zur Diagnosestellung ebenfalls eine wichtige Maßnahme. Der Nachweis von Melanomzellen im Punktat sichert die Diagnose: malignes Melanom mit Metastasierung.

E.) Histologie

Die feingeweblichen Veränderungen beim malignen Melanom und beim Naevuszellnaevus, besonders deren initiale Entwicklungsvorgänge zeigen eine weitgehende Übereinstimmung und sind nach M i e s c h e r fast identisch. V. A l b e r t i n i bezeichnet die Naevi wegen der engen Verwandtschaft beider Geschwulsttypen als gutartige Melanome.

Im Initialstadium des malignen Melanoms findet man vor allem in der Basalschicht, seltener in Melanoblasten, die einzeln oder

in Gruppen gelagert sind, Hyperpigmentierung. Charakteristisch ist der Lockerungs- und Loslösungsprozeß, der zuerst von K r e i b i c h, später von D a r i e r in ausführlicher Weise beschrieben und als Segregation bezeichnet wurde. Bei der Segregation lösen sich aus dem festen Zellverband der Basalschicht einzelne oder mehrere Zellen los und werden durch Fehlen der Interzellularbrücken von den Nachbarzellen durch einen hellen Hof oder kleinere Lücken abgetrennt. Sie haben meist runde oder ovale, nesterförmige Anordnung (thèque - D a r i e r), wobei die angrenzenden Epidermiszellen sich zwiebelschalenartig abplatten. Die Zellen, die ungeordnet in den Nestern nebeneinander liegen, zeigen rundliche, spindelige oder dendritische Form, sie erscheinen größer, gebläht, ihr Protoplasma ist hell, meist mit feinkörnigem Melanin durchsetzt, der Kern ist vergrößert, plump und vakuolisiert. Die einzelnen Zellnester sind von lockerem Bindegewebe umgeben, das reichlich pigmentierte Chromatophoren enthalten kann, welche jedoch meist an der Epidermis-Cutis-Grenze sich befinden. In der Cutis kommt es durch Phagocytose des abgewanderten Pigments zu erheblicher Chromatophorenpigmentierung. Zu gleicher Zeit findet sich in der Cutis, bzw. in der subpapillären Zone eine beträchtliche, mehr oder weniger bandförmige Rund- und Plasmazellinfiltration. In der Folge kommt es zum Austritt bzw. zur Abtropfung einzelner Zellen oder ganzer Zellnester in die Cutis (im Sinne von U n n a), ein Vorgang der im Gegensatz zum Naevuszellnaevus nicht geordnet und regelmäßig vor sich geht, sondern in völlig ungeordneter und überstürzter Weise. Dabei geht die alveoläre und strangartige, charakteristisch organoide Differenzierung des Naevus, die als ein wesentliches Merkmal zur Abgrenzung gegen das maligne Melanom angesehen wird (v. A l b e r t i n i, M i e s c h e r u.a.), fast völlig verloren. K r e i b i c h spricht direkt von zwei Formen des Epithelabtropfens, einer gutartigen beim Naevus und einer bösartigen beim malignen Melanom.

Nesterförmig und flächenhaft erfolgt die Abtropfung der Zellverbände von der Epidermis zur Cutis, wobei es häufig frühzeitig zur Auflösung und völligen Dissoziation der losgelösten Gebilde kommt. Die Epidermis-Cutis-Grenze ist, besonders bei flächenhafter Segregation verwischt oder kaum mehr zu erkennen. Auch dringen vor dem charakteristischen Umwandlungsprozeß vereinzelt mehr oder weniger mächtige Epithelleisten in die Tiefe, sodaß

nach M i e s c h e r sogenannte cancroidähnliche Bilder entstehen. Da es hierbei nicht selten zur Bildung echter Hornperlen kommt, ist die Abgrenzung gegen einen Hornkrebs nicht immer leicht. Für die Zellformen des Tumors selbst ist ein großer Polymorphismus charakteristisch. Bei einer Reihe von Melanomknoten herrschen spindelige und dendritische Zellen vor und bedingen einen fasciculären Aufbau, in anderen sind es mehr rundliche, globoide Zellen, die eine mehr alveolare Struktur bilden, häufig findet sich jedoch auch eine Mischung beider Zellformen und Gewebsstrukturen in ein und derselben Geschwulst. Die Pigmentierung ist meist sehr ausgeprägt, kann jedoch auch völlig fehlen. Neben der stets vorhandenen entzündlichen Reaktion besteht beim malignen Melanom ein weiteres typisches Merkmal, das durch das Auftreten von Mitosen in den intrakutanen Zellmassen die Abgrenzung vom epidermo-dermalen Naevus gestattet. Während diese Mitosen hier in reicher Zahl zu finden sind, ist ihre außerordentliche Seltenheit in der Segregationszone und ihr meist völliges Fehlen in den intraepithelialen Nestern eigentümlich und bis heute ungeklärt. Die Annahme, daß die Teilung auf amitotischem Wege vor sich geht, hält M i e s c h e r für unwahrscheinlich.

Bei der malignen Umwandlung eines Naevuszellnaevus finden sich besonders in seinen Randzonen, dem Gebiet der fortschreitenden Pigmentausbreitung, besonders deutlich ausgeprägt die Zeichen des bösartigen Wachstums.

Das histologische Bild bei sogenannten juvenilen Melanomen unterscheidet sich - wie S p i t z feststellen konnte - von dem bei Melanomen Erwachsener in 50 % der Fälle durch die Gegenwart von Riesenzellen, welche in den letzteren selten gesehen werden.

II.) M e l a n o t i s c h e P r a e c a n c e r o s e

A.) Geschichtlicher Überblick

1890 beschrieb erstmals Jonathan H u t c h i n s o n Pigmentflecke mit unregelmäßiger Begrenzung, die besonders bei alten

Leuten beobachtet und deshalb "senile freckles" und wegen ihrer Ausdehnung "infective melanotic freckles" genannt wurden. D u b r e u i l h nannte 1912 diese Veränderungen "lentigo malin des vieillards", die lange Zeit stationär bleiben können, jedoch die Gefahr der Tumorbildung in sich tragen und zur malignen Entartung disponiert sind. Von D u b r e u i l h wurde 1896 erstmals der Begriff Praecancerose geprägt und diese Veränderungen zu den Praecancerosen gerechnet. Etwa 20 Jahre später wurde von M i e s c h e r im Handbuch für Haut- und Geschlechtskrankheiten von J. J a d a s s o h n die melanotische Praecancerose eingehend beschrieben und 1935 neue Beobachtungen von J u s t i z hinzugefügt. M ü l l e r stellte 1953 62 aus der Literatur zusammengetragene Beobachtungen mit 9 eigenen Beobachtungen aus der Universitäts-Hautklinik Würzburg zusammen. Außer den bereits erwähnten Veröffentlichungen fanden sich nur noch in der französischen und englischen Literatur Hinweise auf dieses Krankheitsbild, während in der amerikanischen Literatur die melanotische Praecancerose so gut wie unbekannt war und dort teilweise vom maligne entarteten Naevus nicht unterschieden oder als Naevus von wechselnder Größe, Pigmentierung und Konsistenz bezeichnet wurde.

B.) Pathogenese

Der Terminus melanotische Praecancerose oder Melanosis circumscripta praecancerosa scheint nur bei Anerkennung der epithelialen Natur der Naevuszelle gerechtfertigt und ist nach S c h u e r m a n n im Hinblick auf die neurogene Theorie nur mit einer gewissen Zurückhaltung zu verwenden und im Augenblick zweckmäßiger durch melanotische Praeblastomatose oder Melanosis circumscripta praeblastomatosa zu ersetzen.

Ein nicht unbeträchtlicher Teil der malignen Melanome geht von deren praeblastomatöser Vorstufe aus. Nach M i e s c h e r sind es - in Übereinstimmung mit K u m e r und L a n g - ungefähr 1/4 - 1/3 aller Kranken, deren malignes Melanom sich auf diesem keineswegs seltenen Krankheitsbild entwickelt hat. Trotzdem wird es praktisch nur von Dermatologen beobachtet und von anderer Seite ignoriert bzw. kaum erkannt. Aus diesem Nichterkennen und Nichtdiagnostizieren resultiert die Unmöglichkeit, die Umwand-

lung in ein malignes Melanom durch rechtzeitig einsetzende Behandlung zu verhindern. Da aber das maligne Melanom eines der bösartigsten und meist gefürchteten Geschwülste darstellt, bedarf die melanotische Praecancerose, mit der es aufs engste verknüpft ist, besonderer Beachtung.

Sie stellt eine nicht angeborene, im Laufe des Lebens auftretende Veränderung der Haut oder Schleimhaut dar, die nach D u b r e u i l h und J u s t i z nach dem 20. Lebensjahr auf alle Altersklassen gleichmäßig verteilt ist.

C.) Klinisches Bild

Die melanotische Praecancerose erscheint zuerst als meist kleiner, dunkelbraun, seltener schwarz gefärbter Fleck, in dessen Bereich die Haut außer Pigmentierung keinerlei Zeichen von Erhabenheit, Infiltration oder sonstiger Oberflächenveränderung aufweist. Nur leichte Schuppung wird gelegentlich an einzelnen Stellen beobachtet.

Ein deutliches Merkmal ist seine Vergrößerung, die sich teils schnell, teils langsam im Laufe von vielen Jahren vollzieht und beträchtliche Ausmaße annehmen kann. Handgroße Flecke kommen vor, werden aber nur selten beobachtet, da die melanotische Praecancerose meist im Gesicht sitzt und deshalb als kosmetisch störende Veränderung häufig frühzeitig der Therapie zugeführt wird. Das Randwachstum geschieht nicht gleichmäßig, häufig durch Apposition kleiner in der Umgebung neu gebildeter pigmentierter Fleckchen, die bei Vergrößerung mit dem Hauptherd konfluieren können. Daraus resultiert eine runde, ovale oder unregelmäßig polycyclische Konfiguration, die sich im Laufe der Zeit noch variabel gestalten kann, indem neben den progressiven Wachstumsvorgängen regressive Veränderungen einzelner Stellen des Flecks mit Abblasen oder völligem Verschwinden des Pigments eintreten. D u b r e u i l h hat sogar völligen Schwund des ganzen Herdes beobachtet. M i e s c h e r berichtete über oberflächliche Narbenbildung. Bei genauer Betrachtung ist festzustellen, daß die Flecke nicht homogen gefärbt sind, sondern aus punkt-, streifen- oder netzförmigen Pigmentierungen in allen Nuancen von hellbrau-

ner bis tuscheschwarzer Farbe, nicht selten mit grauen und bläulichen Tönen, zusammengesetzt sind.

Bei maligner Umwandlung bildet sich an einer Stelle des Flecks, häufig am Rande, gelegentlich aber auch in makroskopisch gesunder Nachbarschaft eine umschriebene Infiltration, wobei manchmal die Umgebung entzündlich verändert ist. Juckreiz wird zu diesem Zeitpunkt von den Patienten oft angegeben. Anschließend bildet sich eine warzige Erhebung und schließlich ein Tumor, der frühzeitig ulceriert und geschwürig zerfällt. Später gestaltet sich der Verlauf wie bei anderen malignen Melanomen.

D.) Melanotische Praecancerose und Probeexcision

Bei der melanotischen Praecancerose wird die Probeexcision von den meisten Autoren für ungefährlich gehalten. Da sich jedoch selten - in unserem Krankengut konnte ein Fall beobachtet werden - nach solchem Vorgehen ein malignes Melanom entwickelt hat, stehen einige Autoren (K u m e r, L a n g, S é z a r y) dieser Methode ablehnend gegenüber und behandeln eine beginnende Lentigo wie einen verdächtigen Naevus und vermeiden nicht-radikale Maßnahmen wie Ätzungen, Probeexcisionen und dergleichen bei einem praecancerösen Zustand.

Bedenkt man jedoch, daß 1/4 bis 1/3 aller malignen Melanome auf melanotischer Praecancerone entstehen, so ist es sehr wohl möglich oder wahrscheinlich, daß es in jenen beschriebenen Fällen auch ohne Probeexcision zur Bildung des Tumors gekommen wäre.

E.) Histologie

Das praeblastomatöse Stadium des malignen Melanoms, die melanotische Praecancerose, bietet im histologischen Bild ebenfalls weitgehende Übereinstimmung mit den initialen Wachstumsvorgängen beim intraepidermalen Naevuszellnaevus. D u b r e u i l h beschreibt als wesentliche pathologisch-anatomische Veränderung die der Basalzellen, die meist von Pigmentation begleitet ist. Manch-

mal wird auch - vielleicht als Prodromalstadium - einfache Pigmentierung ohne Zellmetaplasie festgestellt. Das feinkörnige Pigment, das die Basalzellen, besonders an ihrem oberen Pol erfüllt, kann sich auch auf höher gelegene Schichten der Epidermis ausdehnen. Zwischen den Basalzellen finden sich dendritische, mit Pigment erfüllte Zellen und subepidermal oft massive Chromatophorenansammlungen, welche die scheckigen, blaugrauen bis blauschwarzen Töne der melanotischen Praecancerose bedingen. In der Basalzellregion zeigt sich das Segregationsphänomen: die Zellen quellen auf, erscheinen heller mit großen vakuolisierten und hyperchromatischen Kernen und vergrößerten Nucleolen. Das Cytoplasma ist hell und zeigt ein bienenwabenförmiges Netzwerk. Mitosen werden nicht beobachtet. Zwischen den Zellen, die einzeln oder in mehr oder weniger ausgedehnten Nestern zusammenliegen, verschwinden die Verbindungsbrücken, sodaß eine Loslösung aus dem festen Epithelverband resultiert. Im Corium entwickelt sich eine zunehmende chronisch entzündliche Reaktion durch Infiltration mit Plasmazellen und Lymphocyten in oft beträchtlicher Zahl. Dazwischen eingelagert findet man die subepidermal gelegenen Chromatophoren, welche nicht an die Metaplasie der Epidermiszellen, sondern nur an das Vorhandensein von Pigment gebunden sind, welches in die Cutis abgewandert ist. Bei Metaplasie der Basalzellen, die ohne Pigmentation vor sich geht, finden sich dementsprechend keinerlei Chromatophoren in der Cutis.

Das Pigment ist im Gegensatz zu der feinen und gleichmäßigen Verteilung in der Basalzellschicht der Epidermis in groben und unregelmäßigen Körnern eingelagert.

Das Stadium der "Abtropfung" mit Auftreten von Riesenzell- und Mitosenbildung sowie Zunahme der Zellproliferation in der Cutis leitet bereits über zur Bildung des malignen Melanoms. Während D u b r e u i l h schreibt, die Zellnester hätten die Neigung, in die Cutis abzusinken, wird das Stadium der Abtropfung allgemein bereits als beginnende Umwandlung in ein malignes Melanom gewertet.

Klinisch und histologisch zeigt sich hier das selbe Bild wie bei Melanomen, die auf dem Boden eines Naevuszellnaevus oder auf scheinbar gesunder Haut entstanden sind.

III.) Beobachtungen aus der Universitäts-Hautklinik Würzburg

In den letzten Jahren konnten an der Universitäts-Hautklinik Würzburg 44 Patienten mit malignem Melanom untersucht und mit wenigen Ausnahmen behandelt werden.

16 mal konnte ein Melanome d'emblée diagnostiziert werden, bei 12 Kranken entstand der maligne Tumor auf dem Boden eines Naevuszellnaevus und bei 16 Kranken war eine melanotische Praecancerose maligne entartet.

In der gleichen Zeit wurden 14 melanotische Praecancerosen im praeblastomatösen Zustand beobachtet, wobei einige als Nebenbefund diagnostiziert wurden.

Tabelle 1 Patienten mit Melanome d'emblée

	Name	Geschlecht	Alter	Sitz des Primär-tumors	Größe des Primär-tumors	Behandlungs-arten vor der Aufnahme	Histologie+ Obduktion	Stadium des malignen Melanoms bei der ersten Untersuchung	Therapie	Zeit der Nach-beobachtung (N) oder Überlebens-zeit (Ü) und Todesursache	Besonderes
1	B.E	w	33	Zehenzwi-schenraum	pfenniggroß, flach erhaben	Röntgen-bestrahlung	-	II	A 19000 r T 2600 r	N 6 Jhr.4 Mon.	
2	B.J	m	84	Ohrmuschel	unbekannt	Excision	H.v	I	--	Ü 4 Jhr.6 Mon. (Herzschwäche)	
3	E.J	m	63	Unter-schenkel	kastaniengroß	--	H.v	I	E/A 12000 r	N 5 Jhr.	a
4	Sch A	m	48	Unter-schenkel	multipel, bis haselnußgroß	--	H.v	II	A. T.	+ während der Behand-lung (Metastasen in Lunge und ZNS)	a
5	G.K	m	43	Wange	kirschkerngroß	Excision	H.v	I	A 9500 r	Ü 2 Jhr.	1.)
6	E.E	w	70	Fußsohle	pfenniggroß, 3 mm erhaben	--	H.v	I	A 20000 r	N 2 Jhr.	
7	H.M	m	75	Nasen-schleimhaut	unbekannt	Excision	H.v O.	I	T 4 Serien	Ü 2 Jhr.9 Mon. (Pneumonie)	2.)
8	B.F	m	75	Gesäß	erbsengroß	2 mal Pro-beexcision	H.v	II	T 5400 r K 8300 r	Ü 2 Mon.	a
9	P.L	m	59	lateraler Fußrand	pfenniggroß verrucös	--	O.	II	A 11000 r T 4500 r	Ü 2 Wochen (allge-meine Metasta-sierung)	
10	S.F	m	39	Knie	orangengroß	Excision Jodbehandl.	H.	III	Sanamycin	keine weitere Beobachtung	

Forts. Tabelle 1 Patienten mit Melanome d'emblée

	Name	Geschlecht	Alter	Sitz des Primär-tumors	Größe des Primär-tumors	Behandlungs-arten vor der Aufnahme	Histologie+ Obduktion	Stadium des malignen Melanoms bei der ersten Untersuchung	Therapie	Zeit der Nach-beobachtung (N) oder Überlebens-zeit (Ü) und Todesursache	Besonderes
11	K.F	m	79	re. Brust-seite	erbsengroß	2 mal Excision	–	II	A 18000 r T 4200 r	Ü 1 Mon. (Gehirnmetastasen)	
12	B.L	m	61	Ohrmuschel	bohnengroß	Excision	H.v	I	A 9000 r	N 3 1/2 Monate	
13	K.M	w	78	Conjunktiva	linsengroß	--	–	II	--	keine weitere Beobachtung	
14	H.M	m	77	Ohrmuschel	kirschkerngroß	Abschneiden Ätzen Rö.-bestrahl.	-	II	A 15000 r	N 4 Wochen	
15	K.A	m	55	Retroauri-kulargegend	pfenniggroß, gering erhaben	Excision Rö.-bestrahl.	H.v	III	A. T.	Ü 4 Wochen (allg. Metasta-sierung)	a
16	K.K	m	57	Oberarm	kirschkerngroß	2 mal excision	H.O	III	Sanamycin	+ während der Be-handlung (allg. Metastasierung)	

+ Histologische Untersuchung vor der Behandlung = H.v, nach Anbestrahlen = w, nach der Behandlung = n.
Stadium I = Primärtumor, Stadium II = Primärtumor und regionale Metastasen, Stadium III = Primärtumor, regionale und Fernmetastasen.
A = fraktionierte Röntgennahbestrahlung
T = Röntgentiefenbestrahlung (der regionalen Metastasen)
K = Röntgenbestrahlung unter Kurzdistanzbedingungen
E = Excision
a = amelanotisches malignes Melanom.

1.) 8 Monate nach beendeter Bestrahlung Auftreten von Jackson-Anfällen durch Hirnmetastasen.
2.) Keinerlei Metastasierung in andere Organe.

Tabelle 2 Patienten mit malignem Melanom auf Naevuszellnaevus

	Name	Geschlecht	Alter	Sitz des Primär-tumors	Größe des Primär-tumors	Behandlungs-arten vor der Aufnahme	Histologie Obduktion	Stadium des malignen Melanoms bei der ersten Untersuchung	Therapie	Zeit der Nach-beobachtung (N) oder Überlebens-zeit (Ü) und Todesursache	Besonderes
1	B.J	m	83	Nacken	taubeneigroß	Ätzung	-	I	A 12850 r	Ü 5 Monate (Herz-schwäche)	a
2	P.H	m	18	Kreuzgegend	5-markstück-groß, flach erhaben	--	-	I	A 18000 r	N 6 Jhr.	
3	F.E	m	42	Lenden-gegend	streichholz-schachtelgroß	Incision	H.n	I	A 24800 r	N 4 Jhr.	
4	W.J	m	46	Fußrücken	pfenniggroß, 1 mm erhaben	--	H.v	I	E/A 12000 r	N 5 Jhr.	a
5	R.F	w	25	Unter-schenkel	unbekannt	Rö.-bestrahl.	H.	III	--	+ einige Tage nach Beobachtung	3.)
6	N.M	w	68	Kinn	kirschkerngroß	Ätzung Excision	H.v	I	A 8000 r	Ü 3 Jhr. (Magen-krebs)	
7	S.R	w	60	Unter-schenkel	kirschgroß	--	-	I	A 21000 r	Ü 10 Monate (Tetanie)	
8	K.C	w	17	lat.Augen-winkel	stecknadel-kopfgroß	--	H.n	I	A 17000 r	N 2 Jhr	
9	A.K	w	61	Unterarm	kirschkerngroß	--	-	I	A 17000 r	N 2 Jhr.	
10	St. M	w	30	Ober-schenkel	walnußgroß	Ausbrennen Ätzen	H.v	II	A 23000 r T 9700 r	Ü 1 Jhr. (allg. Metastasierung)	

Forts. Tabelle 2 Patienten mit malignem Melanom auf Naevuszellnaevus

	Name	Geschlecht	Alter	Sitz des Primär-tumors	Größe des Primär-tumors	Behandlungs-arten vor der Aufnahme	Histologie Obduktion	Stadium des malignen Melanoms bei der ersten Untersuchung	Therapie	Zeit der Nach-beobachtung (N) oder Überlebens-zeit (Ü) und Todesursache	Besonderes
11	B.K	w	43	Rücken	unbekannt	Excision	H.v	I	A 13000 r	Ü 1 Jhr.	
12	F.E	m	41	lat.Fußrand	kirschgroß	--	H.w	I	A 15000 r	N 8 Monate	

3.) Metastasierung in Lunge, Leber, Darm, Herz, Nieren und Muskulatur.

Tabelle 3 Patienten mit malignem Melanom auf melanotischer Praecancerose

	Name	Geschlecht	Alter	Sitz des Primär-tumors	Größe des Primär-tumors	Bestand der melanotischen Praecancerose	Behandlungs-arten vor der Aufnahme	Histologie	Stadium des malignen Melanoms bei der ersten Untersuchung	Therapie	Zeit der Nach-beobachtung (N) oder Überlebens-zeit (Ü) und Todesursache	Besonderes
1	W.F	m	64	li.Brust-seite	apfelgroß	54 Jhr.	--	H.v	I	E/A 13350 r	Ü 2 Monate (allg.Metastas.)	
2	H.D	w	53	Unter-schenkel	kirschgroß	1 Jhr.8 M.	--	H.n	II	A 20000 r T 3500 r	N 5 Jahre	4.)
3	Z.A	w	44	Unter-schenkel	linsengroß	1 ½ Jhr.	Excision	-	II	A 12000 r T 3250 r	Ü 2 ½ Mon.	
4	A.A	w	76	Wange	linsengroß	5 Jhr.	Excision	H.v	I	A 12000 r	keine weitere Beobachtung	
5	M.G	w	73	Wange	kirschgroß	2 Jhr.	--	H.w	II	A 15000 r	Ü 1 Jhr.9 Mon.	a
6	W.P	w	60	Kiefer-winkel	kirschkerngroß	unbekannt	--	-	I	A 24500 r	N 3 ½ Jhr.	
7	G.A	w	55	Wange	linsengroß multipel	5 Jhr.	--	-	I	A 22000 r	N 3 Jhr.	
8	O.M	w	67	Wange	linsengroß	8 Jhr.	--	-	I	A 20000 r	N 3 Jhr.	
9	R.E	w	41	Stirne	markstückgroß gering erhaben	2 Jhr.	Excision Rö.-bestrahl.	H.v	I	A 20000 r	N 3 Jhr.	5.)
10	R.F	w	57	Fuß-rücken	linsengroß	6 Jhr.	--	H.w	I	P/A 11000 r	N 2 Jhr.8 M.	

Forts. Tabelle 3 Patienten mit malignem Melanom auf melanotischer Praecancerose

	Name	Geschlecht	Alter	Sitz des Primär-tumors	Größe des Primär-tumors	Bestand der melanotischen Praecancerose	Behandlungs-arten vor der Aufnahme	Histologie	Stadium des malignen Melanoms bei der ersten Untersuchung	Therapie	Zeit der Nach-beobachtung (N) oder Überlebens-zeit (Ü) und Todesursache	Besonderes
11	W.B	m	56	Oberbauch	5-markstück-groß leicht erhaben	15 Jhr.	--	-	II	A 19500 r T 7600 r (re.Axilla) T 3100 r (li.Axilla)	Ü 13 Mon. (allg.Meta-stasierung)	
12	U.F	m	54	vordere Axillar-falte	erbsengroß	1 ½ Jhr.	Excision	H.v	III	A 15000 r	Ü 8 Tg. (allg.Metast.)	
13	B.J	m	46	Rücken	unbekannt	unbekannt	Abschnü-ren Ätzen	Punk-tion	III	A 14500 r	Ü 1 Mon.	
14	H.M	w	63	lat. Fußrand	markstückgroß leicht erhaben	3 Mon.	--	-	I	A 12000 r	keine weitere Beobachtung	
15	Sch S	w	83	Nase	erbsengroß	20 Jhr.	--	-	I	A 14000 r	N 8 Mon	6.)
16	F.F	w	54	Oberbauch	linsengroß	20 Jhr.	--	-	I	A 14000 r	N 5½ Mon.	

4.) Metastasen in einem chronischen Spritzenabscess werden laufend operativ entfernt.
5.) Nach 2½ Jahren Lymphknotenmetastasen mit T 9800 r bestrahlt.
6.) 9 Monate vor Klinikaufnahme wurde die melanotische Praecancerose histologisch gesichert und mit 3000 r Röntgennahstrahlen behandelt.

Tabelle 4 · Patienten mit melanotischer Praecancerose

	Name	Geschlecht	Alter	Sitz	Größe	Bestand	Behandlungsarten vor der Aufnahme	Histologie	Therapie	Zeit der Nachbeobachtung	Besonderes
1	P.J	m	73	Gesicht	pfenniggroß	unbekannt	--	H.	--	keine Nachbeobacht.	
2	Sch E	w	63	Wange	kleinfingernagelgroß	1 Jhr.	Abkratzen	-	A 7000 r	N. 5 Jhr.Abheilung	
3	J.E	w	72	Oberlippe	5-markstückgroß	30 Jhr.	--	-	A 14000 r	Ü 2 Jhr. (maligne entartete Struma)	
4	B.A	w	74	Wange	5-markstückgroß	unbekannt	Diathermieschlinge	H.	--	keine Nachbeobacht.	
5	K.H	w	79	Wange	2 x 1 cm groß	seit Jugend	--	H.	--	N.1½ Jhr.unverändert.	
6	E.E	w	76	Stirne	pfenniggroß	viele Jhr.	--	H.	A 4000 r	keine Nachbeobacht.	
7	S.E	w	72	praeaurikular	1,2 x 0,9 cm	unbekannt	--	-	A 10500 r	keine Nachbeobacht.	
8	M.R	m	54	Nasenwurzel	2,7 x 2,7 cm	6 Jhr.	--	-	A 6000 r	keine Nachbeobacht.	
9	E.J	m	80	Wange	pfenniggroß	10 Jhr.	--	-	--	keine Nachbeobacht.	
10	D.E	w	43	Nacken	daumennagelgroß	9 Jhr.	--	H.	Diathermieschlinge	keine Nachbeobacht.	
11	W.M	w	82	Wange	5-markstückgroß	6 Jhr.	--	H.	G 8000 r	N.8 Wochen.Geringe Aufhellung.	

Forts. Tabelle 4 Patienten mit melanotischer Praecancerose

	Name	Geschlecht	Alter	Sitz	Größe	Bestand	Behandlungs-arten vor der Aufnahme	Histologie	Therapie	Zeit der Nach-beobachtung	Besonderes
12	P.H	m	60	Nasenwurzel	linsengroß	9 Monate	--	H.	E.	keine Nachbeobacht.	
13	W.A	m	50	Rücken (2 Herde)	linsengroß	unbekannt	--	H.	A 10000 r (2 x)		7.)
14	H.K	w	67	Nasenflügel	pfenniggroß	10 Jhr.	--	H.	A 10000 r	N.6 Mon.Noch linsengroße braune Pigmentierung.	

7.) Die histologische Untersuchung ergab bei einem der Herde melanotische Praecancerose mit "Abtropfung" von Tèques, was bereits als Kriterium für beginnende Malignität anzusehen ist. Obwohl die gleichzeitig zu fordernde Polymorphie der Zellen samt Mitosennachweis fehlte, wurde praktisch-klinisch wie bei einem malignen Melanom vorgegangen.

G = Grenzstrahlen

Die Krankengeschichte der 25-jährigen Patientin R.F (Tabelle 2 Nr. 5) soll anschließend noch gesondert beschrieben werden:

Ein seit Geburt bestehender "Leberfleck" am rechten Unterschenkel hat seit der ersten Schwangerschaft vor 2 Jahren ständig an Größe zugenommen, begleitet von Juckreiz und Blutung. Eine ambulante Röntgenbestrahlung, die zu einer "Abheilung" geführt haben soll, wurde 4 Monate vor der Geburt eines gesunden Kindes vorgenommen. Eine nach der Entbindung bemerkte Schwellung in der rechten Leistenbeuge wurde ebenfalls einer Röntgenbestrahlung zugeführt. Die Kranke wurde symptomfrei. 6 Monate nach der ersten Geburt wurde die Patientin erneut gravide, fühlte sich wohl bis zum 8. Monat der Schwangerschaft, als es plötzlich unter starken Kopfschmerzen zu einer Lähmung des rechten Armes kam sowie zu einem Leiser- und Undeutlicherwerden der Stimme. Kurz darauf wurden überall auf der Haut zahlreiche kleine schwarzblaue Knötchen bemerkt.

Befund: Bei einer konsiliarischen Untersuchung der 25-jährigen Graviden, die wegen Hemiplegie und Aphasie in die Neurologische Universitätsklinik Würzburg eingewiesen worden war, fand man die Haut geradezu überschüttet mit meist erbsengroßen, auf der Unterlage gut verschieblichen, derben Tumoren von bläulich-schwarzer Farbe. An der Innenseite des rechten Unterschenkels fiel, in einer Ausdehnung von etwa 5 cm Durchmesser, ein von Teleangiektasien durchsetzter, de- und hyperpigmentierter Hautbezirk auf, offenbar als Zustand nach Röntgenbestrahlung. Gleiche, aber ausgedehntere Veränderungen fanden sich in der rechten Leistenbeuge. Hier waren in der Tiefe einige derbe Resistenzen palpabel. Auf Grund dieser Befunde wurde die Diagnose "Metastasen eines malignen Melanoms" gestellt, die auch histologisch durch Schnellschnitt eines excidierten Tumors bestätigt werden konnte. Als Ursache der cerebralen Erscheinungen konnten mit großer Wahrscheinlichkeit Hirnmetastasen des malignen Melanoms angenommen werden.

Wegen des schlechten Allgemeinbefindens der Patientin wurde die Geburt des Kindes vorzeitig - 7 Wochen ante terminum - eingeleitet. 2 Tage später kam es plötzlich unter Temperaturanstieg zu weiteren cerebralen Erscheinungen, sodaß die Patientin nicht mehr ansprechbar war. Sie starb kurze Zeit später. Das Kind war und

blieb gesund (Nachbeobachtungszeit 2 Jahre).

IV.) Differentialdiagnose

a.) Einerseits ist nicht jede pigmentierte Geschwulst ein malignes Melanom, andererseits schließt die Eigenschaft der Pigmentlosigkeit oder der geringen Pigmentierung ein malignes Melanom nicht aus. Neben den braun bis blauschwarz oder reinschwarz gefärbten, leicht diagnostizierbaren, bösartigen Pigmenttumoren dürfen nicht-pigmentierte maligne Melanome nicht verkannt werden. Im eigenen Krankengut fanden sich bei 44 Kranken 6 amelanotische maligne Melanome. Einer der amelanotischen Tumoren entstand auf einer melanotischen Praecancerose. M i e s c h e r weist auf Verwechslungen von nicht pigmentierten malignen Melanomen mit fungösen Granulomen hin, sofern die Oberfläche dieser Tumoren infolge mechanischer Belastung, z.B. an der Fußsohle, an den Zehen usw., erodiert ist. Pigmentierte Basaliome und erhabene seborrhoische Warzen können klinisch mitunter schwer vom malignen Melanom zu unterscheiden sein. Weiterhin sind nach K ö r b l e r pigmentierte Angiosarkome differentialdiagnostisch in Erwägung zu ziehen.

Unter den eigenen Beobachtungen von klinisch fehldiagnostizierten malignen Melanomen nahmen wir je ein pigmentiertes Basaliom, einen Naevuszellnaevus und einen Glomustumor an, einmal bestand der Verdacht auf ein erodiertes Basaliom. Einmal wurde Morbus Bowen, einmal Molluscum pseudocarcinomatosum differentialdiagnostisch in Erwägung gezogen. Von praktizierenden Ärzten wurden dem histologischen Labor Präparate mit malignen Melanomen unter der Einweisungsdiagnose "entartetes Lymphadenom" und Granuloma teleangiektaticum zugesandt.

Ohne Heranziehung der feingeweblichen Untersuchung ist eine sichere Diagnose oft nicht möglich und selbst das histologische Präparat kann differentialdiagnostische Schwierigkeiten bereiten, die nach v. A l b e r t i n i besonders dann

auftreten, wenn in den Anfangsstadien eines Naevuszellnaevus erst nur Zellballen bestehen und die neuroiden Differenzierungsstrukturen noch fehlen. Ferner sind viele vollentwickelte maligne Melanome sowohl strukturell als auch zellulär so weit entdifferenziert, daß sie das Bild eines soliden medullären Carcinoms oder eines Spindelzellsarcoms bieten. Auch endotheliomartige Bilder sollen vorkommen. Daß es im Zuge mächtiger reaktiver Epithelleistenbildung zur Hornperlenbildung und damit zur Verwechslung mit einem echten Hornkrebs kommen kann, wurde bereits erwähnt.

Unter der Diagnose "unklares Ulcus an der Ferse" wurde der Universitäts-Hautklinik Würzburg von einem auswärtigen Pathologen ein histologisches Präparat zugesandt, das als malignes Melanom diagnostiziert werden konnte.

b.) Zur Abgrenzung gegen den Naevus naevocellularis wies M i e s c h e r auf folgende Kennzeichen für die melanotische Praecancerose hin:

1.) Die Größe.
2.) Die progressive Veränderung, sowohl im Sinne des Wachstums als auch im Sinne der Rückbildung. Charakteristisch ist die Veränderlichkeit für die melanotische Praecancerose, die Stabilität für den Naevus.
3.) Die herdförmige Gruppierung der Pigmentflecke durch Apposition von neuen Elementen.
4.) Im feingeweblichen Bild chronische Plasmazellinfiltration und Atrophie.
5.) Große Disposition zu maligner Entartung.

S c h u e r m a n n konnte beobachten, daß eine beträchtliche dermale Lymphozyten- und Plasmazellproliferation zwar mehr für eine melanotische Praecancerose spricht, dieses Kriterium jedoch nicht immer zuverlässig ist.

Da die Naevuszellnaevi in der Kindheit nur epidermal sitzen, später epidermal-dermal und im Alter nur dermal, ist eine epidermale ("Junction"-)Komponente im Naevuszellnaevus nach dem 2. - 3. Lebensjahrzehnt stets verdächtig.

Nach M i e s c h e r kann die melanotische Praecancerose im Beginn den fleckförmigen Alterspigmentierungen glei-

chen, wenn die schiefrig-bläuliche Farbtönung noch fehlt, die durch die später immer vorhandenen Chromatophoren bedingt ist.

Nach Schuermann kann die histologische Differentialdiagnose noch Schwierigkeiten bereiten gegenüber den "Mantelzellen" der Pagetschen Krankheit, besonders bei der extramammillären und pigmentierten Form.

In der Regel erweisen sich Tumoren, die sich auf einer melanotischen Praecancerose gebildet haben, als maligne Melanome. Seltene Ausnahmen wurden jedoch veröffentlicht, so.z.B. von Corsi, Dubreuilh und Miescher, die im Bereich der melanotischen Praecancerose "Epitheliome", zellige Naevi und Cancroide feststellen konnten.

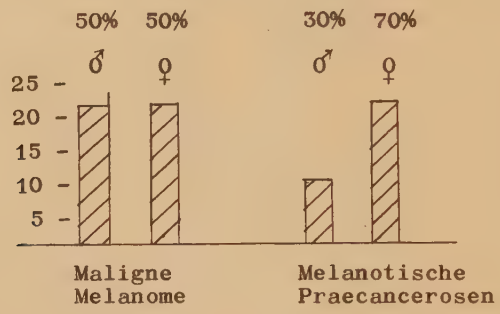
V.) Ergebnisse nach klinischen Gesichtspunkten

1.) Geschlechtsverteilung

a.) Die malignen Melanome sind bei Männern und Frauen annähernd gleich häufig, ein deutliches zahlenmäßiges Überwiegen eines Geschlechtes konnte von Hellriegel, Tappeiner, Hall, Phillips, White, Raven u.a. nicht beobachtet werden. Hellriegel fand bei 158 Kranken 80 mal Männer und 78 mal Frauen befallen. Im eigenen Krankengut (44 Fälle) waren beide Geschlechter zu je 50 % beteiligt.

b.) Dagegen ist bei der melanotischen Praecancerose ein deutliches Überwiegen des weiblichen Geschlechtes festzustellen. Bei den von Müller in der Literatur zusammengestellten Kranken waren 35 Frauen und 26 Männer betroffen. Unter den Patienten der hiesigen Klinik fanden sich 21 Frauen und 9 Männer. Da die melanotische Praecancerose am häufigsten im Gesicht lokalisiert ist, liegt der Verdacht nahe, daß kosmetische Gründe die häufigere Beobachtung bei Frauen bedingen. In diesem Zusammenhang ist jedoch interessant, daß melanoti-

sche Praecancerosen, die maligne entartet sind, bei unseren Kranken zu 75 % beim weiblichen Geschlecht vorkamen.



2.) Lokalisation

a.) Von allen Organen des menschlichen Körpers ist die Haut am häufigsten Sitz einer primären bösartigen Geschwulst. In den Jahren 1921 - 1938 sind im "Radiumhemmet" in Stockholm ca. 3400 Hautkrebse behandelt worden, was etwa 17 % aller dort beobachteten Krebsfälle entspricht. Im Centre anticancéreux de Toulouse machten die Hautkrebse - nach D u c u i n g - ca. 25 % aller Krebsfälle aus (W a l t h e r). Unter diesen bösartigen Hautgeschwülsten finden sich 5 % maligne Melanome (D e s a u x). M i e s c h e r errechnete aus seinem Krankengut den gleichen Prozentsatz. C l a r k und M a c d o n a l d berichten über eine 12 Jahre umfassende Aufstellung aller Krebse von Connecticut, wobei sich knapp 1 % maligne Melanome finden. In einer weiteren Zusammenstellung aus dem Staate Texas sind von allen Krebsen 1,5 % maligne Melanome.

Bei den eigenen Beobachtungen fanden sich in den vergangenen 7 ½ Jahren 44 maligne Melanome unter 1592 Hautkrebsen, das entspricht einer Häufigkeit von etwa 3 % und einem Jahresdurchschnitt von 6 Fällen.

Im eigenen Krankengut ist die häufigste Lokalisation das Gesicht mit 16 Fällen. Es folgt die untere Extremität mit 15 Fällen, wobei bei 7 Patienten der Tumor am Fuß saß. Ferner war das maligne Melanom 10 mal am Stamm und je 1 mal am Ober-

arm, Unterarm und Hals lokalisiert.

Ähnliche Ergebnisse finden sich in Statistiken von H e l l r i e g e l und Mc G o v e r n, während die Gesichtslokalisation des Krankenguts der Klinik M i e s c h e r mit 49 % mehr im Vordergrund steht. Bei 2193 aus der Literatur von R a v e n zusammengestellten malignen Melanomen war die untere Extremität mit 24 % weitaus am häufigsten befallen. Auffällig ist beim eigenen Krankengut, daß bei Frauen das Gesicht häufiger befallen ist als bei Männern und bei Männern das maligne Melanom 4 mal so häufig als bei Frauen am Stamm lokalisiert ist.

b.) Die melanotische Praecancerose befällt bevorzugt das Gesicht und zwar in 60 - 80 % der Fälle. Weitaus am häufigsten ist der Sitz der Veränderung in den oberen Gesichtspartien wie Stirne, Augenlider, Nase und Wangen.

Befall von Augenbindehaut, Lippensaumgebiet und Mundschleimhaut ist keine Seltenheit und wurde von D u b r e u i l h 9 mal beobachtet. Die melanotische Praecancerose trat dabei teils primär auf der Schleimhaut auf oder griff teiis sekundär auf sie über. Weitere Fälle beschrieb D u b r e u i l h an der Hand, der Fußsohle, den Zehen und im Nagelgebiet (tourniole mélanique).

Von zahlenmäßig untergeordneter Bedeutung ist das Auftreten der Veränderung am Stamm und an den Extremitäten. Nach M i e s c h e r s Auffassung tritt die melanotische Praecancerose an den Extremitäten klinisch deshalb viel weniger in Erscheinung, weil hier viel rascher als im Gesicht, vor allem durch erhöhte Verletzbarkeit, der Übergang in das Tumorstadium erfolgt.

Im eigenen Krankengut war bei 30 Kranken in 66 % das Gesicht befallen, in 20 % der Stamm und in 14 % der Fuß. 14 dieser 30 melanotischen Praecancerosen wurden im praeblastomatösen Stadium beobachtet; hier war der vorherrschende Sitz im Gesicht besonders auffällig.

3.) Altersverteilung

a.) Das maligne Melanom weist in Bezug auf das Alter des Trägers gewisse biologische Eigentümlichkeiten auf, die bemerkenswert sind. Während sich nach M i e s c h e r, M a c d o n a l d und S p i t z das histologische Bild ganz allgemein von bösartigen Pigmenttumoren beim Kind nicht wesentlich von dem Erwachsener unterscheidet, zeigt im Falle des malignen Melanoms die sehr selten bei Kindern auftretende Form eine relative Gutartigkeit, die im Pubertätsalter umschlägt, um dann die Merkmale besonderer Malignität zu zeigen. Die prognostischen Unterschiede in den Lebensabschnitten vor und nach der Pubertät sowie der ungünstige Einfluß von Pubertät und Schwangerschaft auf den Verlauf der Krankheit läßt nach G r e i f e l t an hormonale Einflüsse denken. Eine Stütze für diese Annahme dürfte in dem Bericht von L e v i und L e v i s o n zu sehen sein über eine Beobachtung eines malignen Melanoms bei einer Kranken mit ovarieller Agenesie. Die Patientin kam erst 52 Monate nach Auftreten des Primärtumors, der bald zu ausgedehnten Metastasen geführt hatte, ad exitum. Die Verff. führen die Verlängerung der Lebensdauer auf die fehlenden Oestrogene zurück.

Nach P a c k und L i v i n g s t o n e sind maligne Melanome bei männlichen und weiblichen Kastraten sehr selten. Die aus dieser Erkenntnis heraus unternommenen klinischen Experimente der Kastration bei malignen Melanomen sowie prolongierte hochdosierte Androgenverabreichung, Bestrahlung der Hypophyse und doppelseitige Exstirpation der Nebennieren (!?) (P a c k und S c h a r n a g e l) waren jedoch vergeblich. Nach G r e i f e l t scheinen die Wirkungen der primär auslösenden hormonalen Einflüsse irreversibel zu sein.

Bei der Unterteilung nach Lebensaltern beim Auftreten des Primärtumors fällt auf, daß die Erkrankung vor dem Pubertätsalter praktisch nicht beobachtet wird. Seltene Ausnahmen wurden jedoch von D a r g e o n, D a r i e r, M i e s c h e r u.a. beschrieben. Mc W h o r t e r und W o o l n e r haben die Weltliteratur bis 1954 durchgesehen nach dem Vorkommen von malignen Melanomen bei Kindern. Unter den 102

veröffentlichten Beobachtungen waren nur 18, die den Kriterien des malignen Melanoms standhielten. Ausgenommen wurden dabei juvenile Melanome und solche, die auf diaplacentarem Wege von der Mutter auf das Kind übertragen wurden.

Nach der Pubertät wird keine Altersstufe vom malignen Melanom verschont. Bei unseren Patienten war der jüngste 17 Jahre, der älteste 84 Jahre.

M i e s c h e r errechnete bei Berücksichtigung der Altersschichtung der Bevölkerung eine Zunahme der malignen Melanome mit wachsendem Alter. Weiterhin soll die Malignität, beurteilt nach der Zahl der tumorbedingten Todesfälle im Alter eher zunehmen als abnehmen.

Bei unseren Patienten wurden, in ziemlicher Übereinstimmung mit Statistiken von H e l l r i e g e l , Mc G o v e r n, M i e s c h e r, T a p p e i n e r, H a l l, P h i l l i p s und W h i t e, die meisten Erkrankungen im 5. bis 7. Lebensjahrzehnt gefunden, wobei die höchsten Zahlen bei Männern zwischen 40. und 60. Lebensjahr, bei Frauen zwischen 50. und 70. Lebensjahr liegen. Es entfallen 86 % unserer Melanome auf die Zeit nach dem 40. Lebensjahr.

Alter:	-20 J.	21-30	31-40	41-50	51-60	61-70	71-80	81-9o	
Frauen	1	2	1	3	6	5	3	1	= 22
Männer	1	-	1	6	5	3	4	2	= 22
Gesamt	2	2	2	9	11	8	7	3	= 44

b.) Die Bezeichnung "senile freckles" für das Krankheitsbild der melanotischen Praecancerose wurde von H u t c h i n s o n geprägt, da er diese Krankheit bei alten Leuten beobachten konnte. Schon D u b r e u i l h lehnte diesen Terminus ab, da nach seinen Beobachtungen ein bevorzugtes Befallensein älterer Menschen nicht festzustellen war.

Die Altersverteilung in unserem Krankengut spricht ebenfalls gegen eine "senile" Veränderung. Bei 3 unserer Patien-

ten traten die nunmehr histologisch als melanotische Praecancerosen gesicherten Flecken bereits in der Jugend auf. In einem Fall wuchs die Veränderung langsam und stetig bis auf Handtellergröße, in den anderen beiden Fällen waren sie angeblich unverändert geblieben. Andererseits sahen wir auch Patienten, die im 8. Lebensjahrzehnt von der Erkrankung befallen wurden - unser ältester Patient war 74 Jahre -, der Gipfel des Auftretens liegt in unserem Krankengut jedoch zwischen dem 40. und 70. Lebensjahr.

Alter:	-20 J.	21-30	31-40	41-50	51-60	61-70	71-80	
Frauen	1	1	3	3	4	6	2	= 20
Männer	1	-	-	4	2	1	-	= 8
Gesamt	2	1	3	7	6	7	2	= 28

Bei 2 Patienten war das Alter bei Auftreten der melanotischen Praecancerose nicht festzustellen.

VI.) Therapie

a.) des malignen Melanoms

In der Behandlung der malignen Melanome gehen heute die Anschauungen noch immer weit auseinander, da keine Methode existiert, die in hohem Prozentsatz Aussicht auf Heilungserfolg verspricht. Es stehen die Operation in mehr oder weniger radikaler Form, die Elektrokoagulation und die Röntgenbestrahlung, insbesondere die Röntgennahbestrahlung nach C h a o u l sowie die Kombination der einzelnen Möglichkeiten zur Verfügung.

Wie die einzelnen Methoden geschätzt oder verworfen werden, zeigen die gegensätzlichen Meinungen verschiedener Autoren. Der Chirurg P a c k schreibt, bei der Behandlung von Pigmentnaevi und malignen Melanomen sei die chirurgische Excision die einzige

geeignete Methode. Die Tumoren seien strahlenresistent und folglich wäre Radium- und Röntgenstrahlenbehandlung nutzlos. Ebenso glaubt P r u d e n t e in der Operation die einzige Möglichkeit zu sehen, eine Heilung zu erzielen. Alle anderen Methoden seien kontraindiziert.

Gegenteiliger Meinung sind z.B. H e ß und H i n t z e, die bereits vor Bekanntwerden des Nahbestrahlungsverfahrens das maligne Melanom als ein "noli me tangere" für das Messer bezeichneten und später mit C h a o u l , G r e i n e d e r, H o l f e l d e r, Mc E u e n u.a. die Röntgenbestrahlung, insbesondere die Röntgennahbestrahlung zur Methode der Wahl erklärten. Nach H e l l r i e g e l gehören die malignen Melanome ausschließlich in die Hand der Strahlentherapeuten. Die Fürsprecher der verschiedenen Methoden sind sich jedoch allgemein darüber im klaren, daß vor allem der Zeitpunkt der Diagnosenstellung für die Kranken von schicksalhafter Bedeutung ist. Mehr noch als bei anderen bösartigen Tumoren ist beim malignen Melanom mit seiner ausgedehnten und raschen Streuungsneigung die Früherfassung und rechtzeitige Vernichtung anzustreben. Ist erst einmal Metastasierung eingetreten, so dürfte mit keiner der angeführten Methoden diese Krankheit zu beherrschen sein.

Ist das maligne Melanom im Primärstadium diagnostiziert worden, so ist - wie S c h i r r e n betont - jede Behandlung, welche die durch die große Metastasierungstendenz der Geschwulst bedingte Gefahr nicht berücksichtigt, als schwerer Fehler anzusehen. Er zählt dazu Eingriffe, welche in unmittelbarer Nähe des Melanoms ausgeführt werden oder bei welcher der Tumor Traumen (Zerrungen, Quetschungen) ausgesetzt ist. Eine weitere Forderung ist die Gründlichkeit des Vorgehens, d.h. Zerstörung des Tumors "weit im Gesunden". Das haben Verfechter der operativen Methode, die über langjährige Erfahrungen verfügen (P a c k, S c h a r n a g e l, G e r b e r u.a.), erkannt und fordern extrem große Excision des Tumors sowohl in das umgebende Gewebe als auch in die Tiefe, außerdem radikale Entfernung aller benachbarten Lymphknoten.

Derartige, oft gewaltige Eingriffe sind nur erfolgversprechend, wenn hämatogene Streuung nicht bereits stattgefunden hat. Kosmetisch schlechte Resultate müßten dabei auf Kosten der Si-

cherheit in Kauf genommen werden, was den Patienten bei entsprechender Lage des Tumors eventuell verständlich gemacht und auch zugemutet werden kann. Bei Sitz des Tumors in kosmetisch heiklem Gebiet, z.B. im Gesicht, besteht jedoch die Gefahr, daß die Operationsgrenzen zu eng bemessen werden und damit das gewünschte Ziel nicht erreicht wird. Der Typ der radikalsten Operation wird von amerikanischen Autoren (P a c k, R a v e n) durchgeführt bei malignen Melanomen an Hand und Fuß. Hierbei wird die untere Extremität im Hüftgelenk enukleiert, die obere Extremität im Schultergelenk, wobei Scapula, Clavicula mitentfernt und die axillaren und cervicalen Lymphknoten völlig ausgeräumt werden.

Die Elektrokoagulation, die vor ca. 30 Jahren im Radiumhemmet Stockholm und im Institut du Radium Paris eingeführt wurde, wird heute noch teilweise angewendet. Die Verfechter dieser Methode heben hervor, daß der Tumor schlagartig zerstört wird, eine Eröffnung der Blut- und Lymphbahnen vermieden und somit die Mobilisierung und Verschleppung wachstumsfähiger Zellen ausgeschaltet wird. S c h i r r e n, C h a o u l, G r e i n e d e r u.a. halten die Koagulation der Excision etwas überlegen und sehen die Erklärung für Fehlschläge darin, daß wohl der Breite nach genügend große Zonen abgegrenzt werden können, jedoch nicht im gleichen Umfange der Tiefe nach.

Während man die cytostatischen und cytolytischen Eigenschaften der Röntgenstrahlen längst kannte, wurden die malignen Melanome für sehr wenig strahlenempfindlich (J ü n g l i n g) und noch 1926 von M i e s c h e r für strahlenresistent gehalten. 1928 behauptete L a e s e k e, daß Röntgenstrahlen auf maligne Melanome keinerlei Einfluß ausüben, ja teilweise einen stimulierenden Effekt haben. Trotzdem waren die immer wieder eintretenden Metastasierungen nach operativen Eingriffen für viele Autoren ein Grund, diese Methode durch Bestrahlungen mit Röntgen- und Radiumstrahlen zu ersetzen.

Der Gefahr der Metastasierung des Tumors durch Traumatisierung, was bei operativem Vorgehen sicher nur bei größter Vorsicht vermieden werden kann, geht die Strahlenbehandlung von vornherein aus dem Wege.

Nach Einführung der von C h a o u l 1931 inaugurierten neuartigen Bestrahlungstechnik, die er selbst als "Nahbestrah-

lung" bezeichnete, verließ die Mehrzahl der europäischen Autoren das rein operative Vorgehen und ging zur Strahlentherapie, teilweise auch kombiniert mit operativem und insbesondere elektrochirurgischem Verfahren über.

Das Prinzip der Nahbestrahlung ist nach C h a o u l :

1.) Intensive Bestrahlung des Tumors durch Anwendung eines steilen Dosisabfalls nach der Tiefe und kleiner, eng ausgeblendeter Felder.
2.) Ausschluß einer Schädigung der gesunden, für den Heilungsprozeß wichtigen Umgebung.
3.) Schaffung günstiger Verhältnisse bezüglich Einschmelzung des Tumors und Erhaltung der gesunden Umgebung durch zeitliche Dosisverteilung.

C h a o u l schrieb 1936 selbst zusammen mit G r e i n e d e r: "Den Grund für den Erfolg der Nahbestrahlungsmethode sehen wir darin, daß es dank der beschränkten Raumdosis möglich ist, an den Krankheitsherd sehr hohe Dosen heranzubringen, ohne dabei die gesunde Umgebung zu schädigen. Infolge der geringen Strahlenempfindlichkeit der Mehrzahl der Melanome sind nämlich für ihre Rückbildung unter Anwendung einer täglichen Dosis von 400 bis 500 r, Gesamtdosen von 10 000 r, nicht selten sogar höhere nötig. Die bisherigen Methoden der Röntgenbestrahlung erlauben mit Rücksicht auf die Schädigung des umgebenden Gewebes natürlich nicht, diese Dosen auch nur annähernd zu erreichen. Aus diesem Grunde sind auch die Versager der Strahlentherapie erklärlich und die fälschlicherweise daraus ebenfalls abgeleitete Schlußfolgerung, daß die malignen Melanome strahlenrefraktär seien. Die Verabreichung der oben genannten Strahlenmengen ist allerdings auch bei der Nah-Röntgentherapie nur möglich, wenn die Bestrahlung auf die Geschwulst lokalisiert wird. Es ist immer schon der steile Energieabfall bei der Nahbestrahlung betont worden, der an sich schon die Tiefenwirkung begrenzt. Darüberhinaus muß hier auf die Feldbegrenzung in der Fläche noch besonders geachtet und gegebenenfalls die Bestrahlung im Ausschnitt, d.h. nach Abdeckung der gesunden Hautpartien mit Blei oder Bleigummi durchgeführt werden. Die Behandlung wird bis zum Schwund des Tumors fortgesetzt, wobei Beobachtungspausen einzulegen sind, vor allem nach Überschreitung der Dosis von 10 000 r."

Der Nahbestrahlung, die häufig beim malignen Melanom hohe Dosen von 15 000 bis 20 000 r und mehr erforderlich macht, folgen starke exsudative Reaktionen und Nekrosen, die nicht selten, besonders an prekären Stellen, erst nach Ablauf von Monaten zur Abheilung kommen und den Patienten quälende Schmerzen bereiten können. Dieser vorübergehende Zustand stellt jedoch in Anbetracht der möglichen Heilung ein zumutbares Opfer dar.

Die Strahlentherapie findet wegen der schönen Erfolge mehr und mehr Anhänger und wird - wie S c h u e r m a n n sagt - offenbar nur von den Autoren abgelehnt, die die C h a o u l - Methode nicht versucht haben.

Wenn man die jüngsten Veröffentlichungen (1955) amerikanischer Autoren (B e e r m a n, L a n e, S h a f f e r) liest, wonach die Röntgen- und Radiumtherapie bei Mensch und Tier Enttäuschung gebracht habe, die Krankheit - wie allgemein bekannt - strahlenresistent sei und die Dosishöhe die Toleranz der Haut überschreite, so ist man sogar geneigt zu glauben, diesen Autoren sei die Nahbestrahlungsmethode völlig unbekannt.

Um abwägend die Brauchbarkeit und die Erfolge verschiedener Behandlungsmethoden zu erkennen und sich von "Einspurmeinungen" zu entfernen, ist es sinnvoll, Statistiken gegenüberzustellen. Dabei muß die 5-Jahresgrenze wie bei anderen bösartigen Geschwülsten so auch beim malignen Melanom als Kriterium der Heilung angesehen werden, obwohl gerade beim malignen Melanom, das die Tendenz hat, in manchen Fällen lange lokalisiert zu bleiben und stark verzögert Metastasen zu setzen, die Frage der Heilung recht problematisch erscheint. Trotz mancher Meinungsdifferenzen konnte jedoch bisher keine andere befriedigende Basis gefunden werden.

In den letzten Jahren konnten in der Universitäts-Hautklinik Würzburg 44 Patienten, die an einem malignen Melanom erkrankt waren, untersucht und in 39 Fällen einer Behandlung zugeführt werden. Wir führen die Röntgennahbestrahlungsmethode nach C h a o u l durch, wobei der Tumor täglich mit 500 bis 1000 r bestrahlt wird (Standardbedingungen: 4 cm FHA, 50 KV). Bis zum Schwund des Tumors sind im eigenen Krankengut durchschnittlich 16 000 bis 20 000 r nötig. Bemerkenswert ist dabei, daß nicht allein die Größe des Tumors die Strahlenmenge bestimmt, sondern daß jeder Tumor auch eine gewisse Individualität (S c h u e r -

m a n n) in Bezug auf seine Strahlenempfindlichkeit zu haben scheint. So konnten wir linsengroße Tumoren schon nach 5 000 r verschwinden sehen, andere, gleich große Tumoren benötigen bis 22 000 r. Bei einem Patienten war die taubeneigroße Geschwulst bereits nach 13 000 r eingeschmolzen, bei einem anderen kam es unter der Behandlung im bestrahlten Gebiet zur Aussaat kleiner Metastasen.

Sichere oder verdächtige Lymphknotenmetastasen werden mit fraktionierter Röntgenbestrahlung unter Tiefentherapiebedingungen behandelt.

Teilweise kamen die Patienten unbehandelt, teilweise waren schon halbblutige oder blutige Eingriffe in Form von Ätzung, Abschnüren, Incision, Excision bzw. Probeexcision vorgenommen worden.

Von den 39 in der hiesigen Klinik behandelten Patienten blieben bei der Nachuntersuchung 2 unauffindbar. Es stehen somit 37 Fälle zur Beurteilung des Behandlungserfolges zur Verfügung. Bei einer Nachbeobachtungszeit von 1 Monat bis 6 ½ Jahren sind 18 Patienten am Leben (49 %), davon 17 symptomfrei (46 %). 19 Patienten sind gestorben, davon 3 mit Sicherheit an anderen Krankheiten.

Wichtig ist die Beobachtungszeit in symptomfreiem bzw. geheiltem Zustand:

Bei 9 Patienten, die 5 Jahre und mehr nachbeobachtet werden konnten, wurden 4 nur mit Röntgennahstrahlen behandelt, alle 4 haben die 5-Jahresgrenze überlebt. 2 Patienten davon waren ohne Metastasen und sind nach 5 Jahren völlig gesund, ebenso eine Patientin mit inguinalen Lymphknotenmetastasen, die mit Röntgenstrahlen unter Tiefentherapiebedingungen behandelt wurden. Eine weitere Patientin mit femoralen Lymphknotenmetastasen war 2 Jahre nach abgeschlossener Behandlung völlig symptomfrei, begab sich dann aus Furcht vor einem Rezidiv zu einem Heilpraktiker, der intraglutaeale Injektionen verabreichte. An der Injektionsstelle bildeten sich Melanommetastasen, die nach mehrmaliger Ausräumung mit der Diathermieschlinge rezidivierten. Die Patientin hat die 5-Jahresgrenze zwar überschritten, jedoch nicht in geheiltem Zustand.

Von den verbleibenden 5 Patienten, bei denen vor der Röntgenbestrahlung eine Traumatisierung des Tumors erfolgt war in Form von Ätzung, Excision mit dem Messer oder mit der elektrisch schneidenden Schlinge, lebt nach 5 Jahren nur noch 1 Patient. Bei ihm folgte der Excision sofort die Strahlenbehandlung. 3 Patienten starben an ihrem malignen Melanom im ersten Jahr nach der Behandlung, ein Patient 5 Monate nach abgeschlossener Behandlung an anderer Todesursache.

Insgesamt überleben 5 von 9 Patienten (55 %) die 5-Jahresgrenze.

Von 18 Patienten, die vor mehr als 3 Jahren behandelt worden waren, leben 11 (61 %). 9 davon wurden nur röntgenbestrahlt, bei ihnen ist die 3-Jahresüberlebenszeit 78 %. 2 Patienten starben, eine Patientin davon nach 10 Monaten an Tetanie.

Von den 9 kombiniert behandelten Kranken leben nach 3 Jahren noch 3. Bei ihnen waren keine Metastasen bei der Aufnahme nachweisbar.

2 Jahre haben von 29 Patienten 18 überlebt (62 %). 15 davon wurden nur bestrahlt, 14 kombiniert behandelt. Bei den nur Bestrahlten sind nach 2 Jahren 11 am Leben (73 %). Von den kombiniert behandelten 14 Kranken leben 7 (50 %). Diese 7 Patienten hatten alle keine Metastasen.

8 Patienten konnten weniger als 2 Jahre beobachtet werden. 3 davon wurden nur bestrahlt und sind derzeit in "geheiltem" Zustand, die Nachbeobachtungszeit beträgt 4 Wochen bis 12 Monate. 5 Patienten wurden kombiniert behandelt, davon sind 3 im ersten bzw. im zweiten Jahr gestorben.

Zusammenfassend kann festgestellt werden:

Die Überlebenszeit in symptomfreiem Zustand beträgt

in 62 % 2 Jahre
in 61 % 3 Jahre
in 44 % 5 Jahre

Bei der Unterteilung in primär röntgenbestrahlte und kombiniert behandelte Fälle ergeben sich folgende Überlebenszeiten:

Röntgennahbestrahlung		Kombinierte Behandlung	
in 73 %	2 Jahre	in 50 %	2 Jahre
in 78 %	3 Jahre	in 33 %	3 Jahre
in 75 %	5 Jahre	in 20 %	5 Jahre

Sehr deutlich zeigt sich im eigenen Krankengut, daß die absolut günstigste Heilungschance diejenigen Patienten hatten, die ohne Metastasen zur Behandlung kamen und nur Röntgennahstrahlen erhielten. Es handelte sich um 13 Patienten, von denen nur eine Frau starb und zwar an einer Tetanie. 92 % überleben also.

An zweiter Stelle standen Patienten mit Metastasen, die nur mit Röntgennahbestrahlung behandelt wurden. Bei ihnen sank die Überlebenszeit bereits auf 40 % ab (von 5 Kranken leben 2). Noch schlechter stand es bei Patienten, die zwar noch keine Metastasen (zumindest klinisch nachweisbare) aufwiesen, aber erst nach Traumatisierung des Tumors der Röntgenbestrahlung zugeführt wurden. Die Überlebensziffer sank auf 27 % (von 11 Patienten 3 am Leben) und bei Patienten mit Metastasen und kombinierter Behandlung auf 12 % (1 Patient von 8 lebt noch).

Diese Gegenüberstellung zeigt eindrucksvoll, wie folgenschwer jede gewollte oder ungewollte Traumatisierung des Tumors ist.

Ähnlich günstige Ergebnisse der Röntgennahbestrahlung verzeichnete H e l l r i e g e l. In seinem Krankengut überlebten bei alleiniger Röntgentherapie 50 % der Patienten die 3- und 5-Jahresgrenze. Bei seinen operierten und bestrahlten Patienten leben nach 3 Jahren nur 28 %, nach 5 Jahren 17 %. H e l l r i e g e l errechnete eine durchschnittliche Überlebensdauer von 7 Jahren und 3 Monaten bei den allein mit Röntgenstrahlen behandelten Kranken und von nur 3 Jahren und 4 Monaten bei den operierten und bestrahlten Melanompatienten.

H a l t e r, der ebenfalls die Behandlung der malignen Melanome mit der C h a o u l schen Methode durchführte, konnte bei 50 % seiner Kranken ein z.T. über eine Reihe von Jahren anhaltendes günstiges Ergebnis erzielen. Die anderen 50 % ohne Heilerfolg waren durch vorherige Metastasierung oder vorhergegangene operative Eingriffe am Primärtumor bedingt. Aus dem Röntgeninstitut des Robert-Koch-Krankenhauses Berlin (Dir. Prof. H. C h a o u l)

stellten 1939 G r e i n e d e r und N e u m a n n die Ergebnisse der ausschließlichen Nahbestrahlung zusammen. Dabei ergab sich eine absolute 3-Jahresheilung von 59 % und eine 5-Jahresheilung von 50 %. Die Verfasser bezeichneten die primäre Nahbestrahlung maligner Melanome als eine zweckmäßige Behandlungsart, da bei 50 % der Kranken mit einem günstigen, über Jahre anhaltenden Ergebnis gerechnet werden kann.

M i e s c h e r verfügt über Erfahrung bei Patienten, die nur operiert (Excision bzw. Koagulation), operiert und bestrahlt sowie nur bestrahlt wurden. Nach M i e s c h e r ist die Elektrokoagulation der Excision überlegen und die Nachbestrahlung konnte in beiden Fällen eine Verbesserung der Resultate bringen. Die ausschließliche Strahlentherapie brachte günstige Erfolge, M i e s c h e r konnte jedoch wegen der kleinen Zahl der Fälle nicht entscheiden, ob die Strahlentherapie der Koagulation überlegen war.

M i e s c h e r fordert sowohl bei der Excision wie bei der Koagulation ein kompromißloses Vorgehen, das allerdings bei ungünstigen Lokalisationen, vor allem bei funktionswichtigen Gewebsteilen wie der Nase, den Lippen, den Lidern usw. nicht immer leicht ist. Besonders bei diesen Lokalisationen soll die Strahlentherapie der Elektrokoagulation überlegen sein.

Die Elektrokoagulation soll durch Verkochen das Gewebe fixieren, die Lymphspalten, Gewebsspalten und Gefäße verschließen und eine Mobilisierung wachstumsfähiger Zellen schlagartig ausschalten. A m a d o n dagegen verwirft die Elektrokoagulation wegen ungünstiger Ergebnisse bei 27 Patienten. Nach durchschnittlich 5 ½ Monaten zeigte sich ein lokales Rezidiv und nach 11 ½ Monaten eine allgemeine Metastasierung. Einerseits halten viele Autoren (J ü n g l i n g, S c h i r r e n u.a.) die Elektrokoagulation der reinen Excision überlegen, andererseits wird sie, besonders von amerikanischen Autoren, verworfen und die radikale Operation bevorzugt.

In den U.S.A. wird das maligne Melanom ausschließlich von Chirurgen durch Excision des Tumors und Ausräumung der regionalen Lymphknoten mit dem dazwischen liegenden Gewebsanteil, in die Tiefe bis zur Muskelfascie reichend (block dissection), behandelt (P a c k, S c h a r n a g e l, G e r b e r, H a l l, P h i l -

l i p s, W h i t e). Von P a c k und R a v e n wird bei malignen Melanomen an der Hand und am Fuß die radikale Amputation bzw. Enukleation der unteren Extremität im Hüftgelenk, der oberen Extremität im Schultergelenk unter gleichzeitiger Beseitigung der Scapula, der Clavicula und der tiefen cervicalen Lymphknoten gefordert. Selbst Hemipelvektomien werden bei entsprechender Lokalisation durchgeführt (B o w e r s).

In der Statistik von P a c k, die 1190 maligne Melanome in der Zeit von 1917 bis 1950 am Memorial Center for Cancer and Allied Diseases, New-York umfaßt, konnten 575 Beobachtungen verwertet werden. Nach 5 Jahren waren von diesen Nachuntersuchten nur 21 % symptomfrei. Andere Autoren errechneten bei operativem Vorgehen die Überlebenszeit nach 5 Jahren mit 28 % (W h i t e, H a l l, P h i l l i p s), 14 % (P r i c e), 19 % (A c k e r m a n n), 8 % (E w i n g), 15 % (Mc G o v e r n), 10 % (A f f l e c k), 12 % (A d a i r) und 21 % (D o l a n d und H o l m e s). Bei B r o d e r s, der 38 Melanompatienten mit breiter Excision behandelte, waren 63 % bereits im ersten Jahr gestorben. Die durchschnittliche Lebensdauer aller Patienten nach der Behandlung betrug nur 11 Monate.

C l a r k e hatte mit 46 % 5-Jahresheilung bei Kranken ohne Lymphknotenmetastasen und mit 40 % bei Kranken mit lokalen Lymphknotenmetastasen bessere Erfolge zu verzeichnen.

Vergleicht man nun die Ergebnisse der operativen Methode mit denjenigen der Röntgennahbestrahlung, so ist die Forderung H e l l r i e g e l s : "Maligne Melanome gehören ausschließlich in die Hand der Strahlentherapeuten" zu bejahen, da hier die längsten Überlebenszeiten zu verzeichnen sind, während die chirurgische Methode die schlechtesten Resultate aufzuweisen hat.

S c h u e r m a n n hebt hervor, daß die etwa 50 %-ige Fünfjahresheilung der malignen Melanome nach C h a o u l - Bestrahlung - sollte sie sich, wie an der Universitäts-Hautklinik Würzburg der Fall, allgemein bestätigen - gegenüber der 18 %-igen Fünfjahresheilung aller Krebse einen großen Fortschritt darstellt. Damit würden die malignen Melanome prognostisch noch über die gynäkologischen Krebse hinaus in die Nähe der Hautkrebse gerückt werden.

b.) Therapie der melanotischen Praecancerose

Bei der Behandlung der melanotischen Praecancerose steht der Excision - wie bei Praecancerosen allgemein - nichts im Wege, besonders wenn es sich um kleinere Herde handelt. Sitzt die Veränderung jedoch im Gesicht oder hat sie größere Ausdehnung, so ist aus kosmetischen Gründen eine Strahlenbehandlung vorzuziehen. (S c h u e r m a n n). Es werden dabei 4 bis 5 Grenzstrahlenbehandlungen von je 2000 r (etwa 2 Bestrahlungen wöchentlich) ausreichend sein. Weiche Röntgenstrahlen oder Röntgennahstrahlen sind ebenfalls geeignet. Da früher oder später die melanotische Praecancerose mit ziemlicher Sicherheit maligne entartet, stellt diese leicht durchzuführende Therapie eine wirksame und befriedigende Prophylaxe für das maligne Melanom dar.

c.) Zur Frage der Excision von Naevuszellnaevi

Da die ersten Zeichen der malignen Entartung eines Naevuszellnaevus, wie Entzündung und stärkere Pigmentierung, oft das Ergebnis chronischer Traumen sind, wird von vielen Autoren (A c k e r m a n n, M i c h e l s o n, M i e s c h e r, N i s s e n, R a v e n, S c h u e r m a n n, T a p p e i n e r, V e r s é u.a.) die radikale Excision aller noch ruhenden Naevuszellnaevi, die chronisch stärker irritierenden Einflüssen ausgesetzt sind, dringend angeraten. Dies gilt vor allem für die Fußsohlen, die Perigenital- und die Subungualgegend.

Ab und zu findet man in der Literatur Mitteilungen über Bildung eines malignen Melanoms nach Entfernung eines Naevuszellnaevus. S c h u e r m a n n stellt hierzu fest, daß ruhende Naevuszellnaevi durch Excision niemals maligne werden und betrachtet jene Behauptungen als endgültig widerlegt, da nach der Erfahrung an einem großen Krankengut bei keiner der Excisionen mit anschließender histologischer Untersuchung eine maligne Entartung beobachtet werden konnte. Katamnestische Untersuchungen angeblich entarteter Naevuszellnaevi ergab meist vorausgegangenes Jucken, Blutung, Größenwachstum, Dunkelfärbung oder Ulceration.

VII.) Prognose

a.) Das maligne Melanom, dessen Bösartigkeit immer wieder hervorgehoben wird, steht als Tumor, der in der Regel von der Haut oder der Schleimhaut seinen Ausgang nimmt, etwas gesondert von den sonst allgemein relativ gutartigen carcinomatösen Hauttumoren. Seine Prognose hängt in erster Linie vom Zeitpunkt der Erkennung und Behandlung ab. Wird der Primärtumor möglichst frühzeitig diagnostiziert und einer geeigneten Therapie zugeführt, so besteht günstige Aussicht auf Heilung. Ist der Tumor ausgedehnter, ulceriert, durch ein Trauma geschädigt, so ist die Prognose zweifelhaft, da mit Metastasierung bereits gerechnet werden muß. Selbst dann, wenn klinisch nur regionale Lymphknotenmetastasen gefunden werden, kann weitere Metastasierung bereits eingetreten sein und die verschiedenen Arten der Behandlung sind nicht imstande, der Krankheit eine günstige Wendung zu geben. Unsere Behandlungsergebnisse zeigen eindrucksvoll die Bedeutung der Erfassung der malignen Melanome im Primärstadium und das rapide Absinken der Überlebenschancen bei Patienten mit Melanommetastasen. Sie zeigen weiter, daß blutige und halbblutige Eingriffe am Primärtumor die Metastasierung begünstigen und somit die Prognose verschlechtern.

Daß das Alter der Patienten bzw. hormonale Einflüsse eine nicht unbedeutende Rolle bei der Prognosestellung spielen, wurde im Abschnitt Altersverteilung erwähnt. Während das maligne Melanom bei Kindern relativ gutartig ist, ist es im Pubertätsalter sowie während der Gravidität in Anbetracht der dann besonders ausgeprägten Metastasierungsneigung besonders gefürchtet.

Der Zeitraum vom Auftreten eines Tumors bis zu seiner Metastasierung ist ein maßgeblicher Faktor für die Beurteilung seiner Malignität. In dieser Hinsicht scheinen die malignen Melanome, die auf einer melanotischen Praecancerose entstanden sind, eine bessere Prognose zu haben als jene, die aus einem Naevuszellnaevus hervorgingen. K l a u d e r und B e e r m a n konnten feststellen, daß Befall der regionalen

Lymphknoten sowie spätere Metastasierung bei maligne entarteten melanotischen Praecancerosen verzögert eintreten im Gegensatz zu Melanomen, die aus Naevuszellnaevi entstanden sind. Diese Feststellung kann, gemessen an den Todesfällen, beim eigenen Krankengut bestätigt werden. Von 16 Patienten, deren malignes Melanom sich auf einer melanotischen Praecancerose gebildet hatte, starben 37,5 %, von 12 Kranken mit malignen Melanomen auf dem Boden von Naevuszellnaevi 50 %.

M i e s c h e r hält dies - wenigstens zum Teil - für eine Folge regionärer Faktoren. Eine Zusammenstellung aus seinem Krankengut ergibt lediglich eine bessere Heilungsziffer primärer maligner Melanome, die im Gesicht lokalisiert sind, gegenüber malignen Melanomen anderer Körperstellen, während kaum ein Unterschied im Verhalten zwischen Naevomelanomen und anderen Melanomen des Gesichtes zu verzeichnen ist.

G a n s konnte bei malignen Melanomen, die auf einem Naevuszellnaevus entstanden sind, mehr Mitosen finden als bei malignen Melanomen auf melanotischen Praecancerosen, was dem bösartigeren Verlauf der ersten Gruppe zu entsprechen scheint. Um hierzu eindeutig Stellung nehmen zu können, ist die Anzahl der zu dieser Frage zur Verfügung stehenden Präparate aus dem eigenen Krankengut zu klein. Sie wurden jedoch einer schätzungsweisen Überprüfung unterzogen und zwar derart, daß bei den histologischen Präparaten in je 10 Blickfeldern bei 320-facher Vergrößerung die Mitosen ausgezählt wurden. Die Durchschnittswerte mit 13,5 Mitosen in 10 Blickfeldern bei der ersten Gruppe - maligne Melanome auf Naevuszellnaevi - und 9 Mitosen in 10 Blickfeldern bei der zweiten Gruppe - maligne Melanome auf melanotischen Praecancerosen - sowie bei Einzelbetrachtung 3 Präparate der ersten und 4 Präparate der zweiten Gruppe scheinen die Feststellung von G a n s zu bestätigen. In der ersten Gruppe stellt jedoch 1 Präparat mit nur 5 Mitosen eine Ausnahme dar. 2 Ausnahmen fanden sich in der zweiten Gruppe mit 21 und 20 Mitosen. Die beiden Probeexcisionen wurden hier erst nach einer Röntgennahbestrahlung von 2 000 r bzw. 12 000 r vorgenommen. Möglicherweise handelt es sich dabei um eine relative Vermehrung der Mitosen durch die strahlenbedingte Hemmung der Telophase.

Maligne Melanome, die aus Zellen der globoiden Form aufgebaut sind, werden gegenüber jenen der spindeligen Form als bösartiger bezeichnet, da bei ihnen die Kohäsion der Zellmasse besonders gering ist. Aus dem feingeweblichen Bild des Probeexcisionsmaterials prognostische Schlüsse ziehen zu wollen, dürfte jedoch verfehlt sein. Das histologische Bild gibt zwar sicher Auskunft über den Tumorzustand vor der Probeexcision, aber schließlich ist es nicht in erster Linie die Art des untersuchten Materials, sondern des belassenen, durch den Eingriff geschädigten und nun vielleicht erst "wildgewordenen" Tumorgewebes, das den tragischen Ausgang der Krankheit verursacht.

Zusammenfassend sei betont: die beste Prognose kann gestellt werden, wenn das maligne Melanom nach möglichst frühzeitiger Diagnosestellung im Primärstadium einer fraktionierten Röntgennahbestrahlung unterzogen und jeglicher, den Tumor schädigender Eingriff vor Inaktivierung der Tumorzellen durch die Röntgenbestrahlung unterlassen wird.

b.) Die Prognose der melanotischen Praecancerose ist bei rechtzeitiger ärztlicher Behandlung gut, der Herd kann ohne Gefahr durch einen operativen Eingriff oder durch Röntgenbestrahlung zur Abheilung gebracht werden. Seine Behandlung soll jedoch vor allem Prophylaxe für das maligne Melanom darstellen, das nach verschieden langer Zeit aus der melanotischen Praecancerose entstehen kann. Die Zeitspanne zwischen Auftreten der melanotischen Praecancerose bis zur malignen Entartung konnten wir mit durchschnittlich 12 bis 13 Jahren errechnen. Der kürzeste Zeitraum betrug 3 Monate, der längste etwa 54 Jahre. 36 %, also mehr als 1/3 der von uns beobachteten malignen Melanome sind aus den praeblastomatösen Stadien hervorgegangen bzw. 53 % der melanotischen Praecancerosen sind maligne entartet. Es ist mit Sicherheit anzunehmen, daß ein noch höherer Prozentsatz an maligner Entartung beobachtet werden könnte, wenn die Patienten nicht durch interkurrente Erkrankungen ad exitum gekommen wären, oder durch Behandlung die Umwandlung verhindert würde.

VIII.) Zusammenfassung

In der Arbeit werden nach einer Besprechung des historischen Überblickes die Pathogenese, das klinische Bild, die Diagnose und die Histologie des malignen Melanoms und der melanotischen Praecancerose besprochen.

Eingehend wird die Differentialdiagnose des malignen Melanoms (pigmentierte Basaliome, erhabene seborrhoische Warzen, pigmentierte Angiosarkome, Granuloma teleangiektaticum usw.) und der melanotischen Praecancerose (Naevus naevocellularis tardus, fleckförmige Alterspigmentierungen usw.) erörtert.

Die Krankengeschichten von 44 Patienten an der Universitäts-Hautklinik Würzburg - in der Zeit von März 1948 bis September 1955 - mit malignen Melanomen, darunter 16 maligne Melanome auf dem Boden einer melanotischen Praecancerose und 14 Beobachtungen melanotischer Praecancerosen im praeblastomatösen Zustand, werden ausführlich dargestellt und besonders die Geschlechtsverteilung, die Lokalisation und die Altersverteilung der beiden Krankheitsbilder anhand des eigenen Krankengutes mit Zusammenstellungen aus der Literatur verglichen.

Auf die Wichtigkeit der Frühdiagnose des malignen Melanoms und die große Gefahr der Probeexcision ohne entsprechende Vorbestrahlung wird hingewiesen.

Die günstigen Erfolge bei der alleinigen Strahlenbehandlung mit hohen Dosen bis zu 25 000 r unter Röntgennahbedingungen werden mit den weniger günstigen Aussichten bei operativen und kombinierten Maßnahmen verglichen und die Ergebnisse einander gegenübergestellt.

Die statistisch erwiesene eindeutige Überlegenheit der Nahbestrahlung nach C h a o u l bei malignen Melanomen zeigt sich auf Grund der eigenen Beobachtungen und der Mitteilungen aus der neueren, besonders dermatologischen Literatur.

Die Behandlung der melanotischen Praecancerose besteht in der Totalexcision oder in der Röntgennahbestrahlung bzw. Grenzstrahlenbehandlung, wobei die Nachbeobachtung ebenso wie beim malignen Melanom von großer Wichtigkeit ist.

Die Prognose des malignen Melanoms ist nur bei Erfassung des Frühstadiums und ohne bereits aufgetretene Metastasierung als günstig zu bezeichnen und dann auch nur mit Einschränkung und Vorbehalt.

Herrn Professor Dr. S c h u e r m a n n möchte ich an dieser Stelle meinen besonderen Dank für die Überlassung des Themas und für die Übernahme des Referates aussprechen.

Außerdem danke ich Herrn Privatdozenten Dr. R. D o e p f m e r und Herrn Dr. O. H o r n s t e i n für die mir erteilten wertvollen Hinweise.

IX.) Literaturverzeichnis

ACKERMANN, L.V.: Amer.J.Clin.Path.18,602-624 (1948)

ADACHI, B.: zit.n.Miescher,Handb.d.Haut-u.Geschlkrkh, v.Jadassohn,Bd.XII/3,1005 Berlin (1933) Springer-Verlag.

ADAIR, F.E.: zit.n.Hall-Phillips-White,Surg.Gyn. Obstetr.95 (1952)

AFFLECK, D.H.: zit.n.Hall-Phillips-White,Surg.Gyn. Obstetr.95 (1952)

ALBERTINI, v., A.: Histologische Geschwulstdiagnostik S.493-508 Stuttgart (1955) G.Thieme-Verlag.

AMADON, Ph.D. zit.n.Chaoul u.Greineder,Strahlenther. 56 (1936).

ALLEN, A.C. u. S.SPITZ: zit.n.Miescher,Arch.Dermat.Syph. 200 (Bericht über die 22.Tagung der deutschen dermatologischen Gesellschaft (1955)

AULER, H.: Arch.Geschwulstforsch.1,190,281 (1949)

BALCEREK, H.: zit.n.Schirren,Hautarzt 4,227 (1953)

BECKER, S.W.: Arch.Dermat.Syph.,Chicago 35,962 (1937)

BECKER, S.W.: in Gordon,Pigment Cell Growth 1953 Academic Press, Inc.,New York,N.Y.

BEERMAN, H., R.A.G.LANE, B.SHAFFER: Amer.J.Med.Sc.229,586-598 (1955)

BLOCH, B.: Derm.Wschr.91,1164 (1930)

BLOCH, B.: in Handb.d.Haut-u.Geschlkrkh,v.Jadassohn Bd.I/1,434-541 Berlin (1933) Springer-Verlag.

BORST, M.: zit.n.Miescher in Handb.d.Haut-u.Geschlkrkh, v.Jadassohn Bd.XII/3,1046 Berlin

BOWERS, R.F.: zit.n.Miescher,Arch.Dermat.Syph.200,215 (1955)

BRODERS: zit.n.Chaoul u.Greineder,Strahlenther.56,40 (1936)

CEELEN, W.: Strahlenther.87,7 (1952)

CHAOUL, H.: Die Nahbestrahlung S.131,Stuttgart (1953) G.Thieme-Verlag

CHAOUL, H. u. K.GREINEDER: Strahlenther.56,40 (1936)

CLARK, R.L. u. E.J.MACDONALD:
in Gordon,Pigment Cell Growth S.139-148 (1953
Academic Press Inc.,New York,N.Y.

CLARKE, J.M.: zit.n.Beerman-Lane-Shaffer,Amer.J.Med.Sc. 5,229 (1955)

CORSI, H.: Zbl.Haut-Geschlkrkh.62,503 (1939)

DARIER, J.: Précis de Dermatologie S.876 Paris (1923) Masson et Cie.

DARGEON, H.W.: zit.n.Miescher,Arch.Dermat.Syph.200

DARIER, J.: Zbl.Haut-Geschl.krkh.ref.B.Bloch,19,53 (1926

DARIER, J.: zit.n.van der Kaaden,Derm.Wschr.96,1 (1933)

DEMIEVILLE, P.: zit.n.Voss,Arch.Dermat.Syph.194,30-83 (1952)

DESAUX, A.: Traitement des Dermatoses Communes,S.810 Paris (1948) Masson et Cie.

DALAND, E.M. u. J.A.HOLMES.:
zit.n.Hall-Phillips-White Surg.Gyn.Obstetr. 95 (1952)

DUBREUILH, M.W.: Ann.dermat.syph.,Paris 3,127 (1912)

DUCUING: zit.n.Walther,Krebsmetastasen,S.541 Basel (1948) B.Schwabe u.Co.

EICHHORN, H.J.: Strahlenther. 83,73 (1950)

EWING, N.D.: zit.n.Miescher,Arch.Dermat.Syph.200

FEYRTER, F.: zit.n.Voss,Arch.Dermat.Syph.194,30-83 (1952)

GANS, O.: Histologie der Hautkrankheiten,1.Bd,Berlin-Göttingen-Heidelberg (1955) Springer-Verlag.

GERNEZ, C. u. L.MALLET:
zit.n.Schirren,Hautarzt 4,227 (1953)

GOTTRON, H. u. W.GERTLER:
Arch.Derm.Syph.181,91 (1941)

GREIFELT, A.: Ärztl.Wschr.7,676-679 (1952)

GREINEDER, K. u. W.NEUMANN:
Strahlenther. 66,89 (1939)

HALL, J.R., Ch.PHILLIPS u. R.R.WHITE:
Surg.Gyn.Obstetr.95,184-190 (1952)

HALTER, K.: Strahlenther.73 (1943)

HELLMANN: zit.n.Richter,Dermatologie und Chirurgie S.396 Leipzig (1936) L.Voss-Verlag

HELLRIEGEL, W.: Arch.Dermat.Syph.200 (1955)

HELLRIEGEL, W.: Strahlenther. 86,548-564 (1952)

HESS, P.: Röntgen-und Radiumbehandlung S.92 Berlin (1948) Urban-Schwarzenberg-Verl.

HESS, P.: zit.n.Hellriegel,Strahlenther. 86,548-564 (1952)

HINTZE, A.: zit.n.Eichhorn,Strahlenther.83 (1950)

HOLFELDER, H.: zit.n.Hellriegel,Strahlenther.86 (1952)

HORWITZ, A.: zit.n.Kumer u.Lang in Haut-u.Geschlkrkh.v. Arzt u.Zieler,Bes.Teil I,Berlin-Wien (1935) Urban-Schwarzenberg-Verlag.

HUTCHINSON, J.: Ann.dermat.syph.,Paris 3,127 (1912) zit.n. Dubreuilh.

JÜNGLING, O.: Allg.Strahlenther.S.254 Stuttgart (1938) Enke-Verlag.

JUSTIZ, H.: zit.n.Müller,Inaug.Diss.Würzburg (1953)

KAADEN van der, J.E.: Derm.Wchr.96,1 (1933)

KING, A.B., J.W.CHAMBERS u. J.GAREY: A.M.A.Arch. Neurol.Psychiater.68,266-275 (1952)

KLAUDER, J.V. u. H.BEERMAN: A.M.A.Arch.Dermat.Syph. Chicago 71,2-10 (1955)

KÖRBLER, J.: Arch.Geschwulstforsch. 2,231 (1950)

KREIBICH, C.: Arch.Dermat.Syph.118,837 (1914), 130,542-548 (1928)

KUMER, L. u. F.J.LANG: in Haut-u.Geschlkrkh,v.Arzt-Zieler,Bes.Teil I,Berlin-Wien (1935) Urban-Schwarzenberg-Verlag.

KYRLE, J.: Vorlesung über Histologie der menschlichen Haut und ihrer Erkrankungen S.72 Berlin (1925) Springer-Verlag

LAESEKE: zit.n.Hellriegel,Strahlenther.86,548-564 (1952)

LEVI, J.E. u. E.F.LEWISON: J.Clin.Endocr.Springfield XII/7,901-907 (1952)

LUBARSCH, O.: zit.n.van der Kaaden,Derm.Wschr.96,1 (1933)

MACDONALD, E.J.: The Biology of Melanoms,Spez.Publ.,IV,466 (1948) New York,N.Y.

MASSON, P.: zit.n.Voss,Arch.Dermat.Syph.194,30-83 (1952)

MATRAS, A.: Wien.klin.Wschr.1038 (1932)

MATRAS, A.: zit.n.Schirren,Hautarzt 4,227 (1953)

MC CARTHY: zit.n.Schirren,Hautarzt 4,227 (1953)

MC EUEN, H.B.: zit.n.Chaoul u.Greineder,Strahlenther.56,40 (1936)

MC GOVERN, V.J.: Med.J.Australia S.139 (1952)

MC WHORTER u. WOOLNER: zit.n.Beerman-Lane-Shaffer,Amer.J.Med.Sc. 5,229 (1955)

MICHELSON, H.E.: Arch.Dermat.Syph.,Chicago 35,962 (1937)

MIESCHER, G.: Arch.Dermat.Syph.200,215-257 (1955)

MIESCHER, G.: Hautarzt,(2.Bericht über den 22.deutschen Dermatologenkongreß in Frankfurt/M) (1955)

MIESCHER, G.: in Handb.Haut-u.Geschlkrkh,v.Jadassohn Bd.XII/3 Berlin (1933) Springer-Verlag.

MIESCHER, G. u. W.BURCKHARDT: Dermat.Wschr.S.532 (1939)

MIESCHER, G.: Virchows Arch.path.Anat.264,86-142 (1927)

MIESCHER, G., L.HÄBERLEIN u. L.GUGGENHEIM: Arch.Dermat.Syph.174,105 (1936)

MÜLLER, A.: Inaug.Diss.Würzburg (1953)

NICOLAS, J.: zit.n.Richter,Dermatologie und Chirurgie S.396 Leipzig (1936) L.Voss-Verlag

NISSEN: Dtsch.med.Wschr.1463 (1954)

PACK, G.T. u. E.M.RAVEN: zit.n.Beerman-Lane-Shaffer,Amer.J.Med.Sc. 5,229 (1955)

PACK, G.T., I.M.SCHARNAGEL u. D.M.GERBER: Surg.Clin.N.America 517-522 (1953)

PACK, G.T., I.M.SCHARNAGEL u. D.M.GERBER: in Gordon,Pigment Cell Growth (1953) Acad. Press,Inc.New York, N.Y.

PRICE, V.H.: zit.n.Miescher,Arch.Dermat.Syph.200 (1955)

PRUDENTE, A.: Arch.Geschwulstforsch.2,291 (1950) ref. K.Hinsberg u.H.W.Berendt

RAVEN, R.W.: in Gordon,Pigment Cell Growth S.121-137 Acad. Press,Inc.,(1953) New York,N.Y.

RECKLINGHAUSEN, V.: zit.n.Voss,Arch.Dermat.Syph.194,30-83 (1952)

RIBBERT, H.: zit.n.Miescher in Handb.d.Haut-u.Geschlkrkh., v.Jadassohn,Bd.XII/3,1046 Berlin (1933) Springer-Verlag

RIBBERT, H.: zit.n.Voss,Arch.Dermat.Syph.194,30-83 (1952)

RICHTER, W.: Dermatologie und Chirurgie S.396-399 Leipzig (1936) L.Voss-Verlag.

SCHIRREN, C.G.: Hautarzt,4,227 (1953)

SCHÜRCH, O.: Zbl.Haut-Geschlkrkh.47,1 (1934)

SCHUERMANN, H.: Ärztl.Wschr.10,49 (1955)

SCHUERMANN, H.: Arch.Dermat.Syph.200 (1955)

SCHUERMANN, H.: Vorlesg.Univers.-Hautklinik Würzburg 1954-1956

SEZARY, A.: zit.n.Müller,Inaug.Diss.Würzburg (1953)

SOLDAN: zit.n.Voss,Arch.Dermat.Syph.194,30-83 (1952)

SPITZ, S.: zit.n.Becker in Gordon,Pigment Cell Growth, Acad.Press,Inc.,New York,N.Y. (1953)

SPITZ, S.: zit.n.Greifelt,Ärztl.Wschr.7,676-679 (1952)

STENGER, A.: Chirurg,25,487-490 (1954)

TAPPEINER, S.: Arch.Dermat.Syph.200 (1955)

TOMPKINS, V.N.: Cancer 6,1215-1218 (1953)

UNNA, P.G.: zit.n.Miescher,Arch.Dermat.Syph.200 (1955)

UNNA, P.G.: zit.n.Voss,Arch.Dermat.Syph.194,30-83 (1952)

VERSE, M.: Dermat.Wschr.108,621-629 (1939)

VIRCHOW, R.: Virchows Arch.path.Anat.1,407-486

VIRCHOW, R.: zit.n.Miescher in Handb.d.Haut-u.Geschlkrkh, v.Jadassohn Bd.XII/3,1005 Berlin (1933) Springer-Verlag

VOSS, C.: Arch.Dermat.Syph.194,30-83 (1952)

WALTHER, H.E.: Krebsmetastasen S.541 Basel (1948) B.Schwabe u.Co.

WINIWARTER, L.,v.: in Handb.d.Haut-u.Geschlkrkh,v.Jadassohn Bd.XII/3 Berlin (1933) Springer-Verlag.

WRIGHT, C.J.: zit.n.Miescher,Arch.Dermat.Syph.200 (1955)

Lebenslauf

Am 28. März 1922 wurde ich in Würzburg als Tochter des Schuhmachermeisters Hermann Beck und seiner Ehefrau Anna geborene Ziegler geboren. Nach 4-jähriger Volksschulzeit besuchte ich von 1932 - 1938 das Mädchen-Lyzeum und anschließend bis 1940 die Oberrealschule in Würzburg, wo ich die Reifeprüfung ablegte. Nach Absolvierung des Arbeitsdienstes und des Krankenpflegedienstes begann ich im 1. Trimester 1941 das Studium der Medizin an der Universität Würzburg und legte 1942 das Physikum ab. Nach meinen klinischen Studiensemestern an den Universitäten in Wien und Würzburg beendete ich im Juli 1948 an der Universität Würzburg das Medizinische Staatsexamen.

Im September 1947 schloß ich die Ehe mit Dr. med. Rudolf Lohr. Am 13. Dezember 1949 wurde uns eine Tochter geboren.

Während der Pflichtassistentenzeit war ich vom Setember 1952 bis Januar 1954 am Kreiskrankenhaus Uffenheim tätig.

Seit 15. März 1954 bin ich als Volontärassistentin an der Universitäts-Hautklinik Würzburg.

Ich versichere ehrenwörtlich, daß ich die vorliegende Arbeit selbständig verfaßt und außer der angegebenen Literatur keine weiteren Hilfsquellen benutzt habe.

Ich versichere ehrenwörtlich, daß ich bisher von keiner anderen Seite ein Dissertationsthema zur endgültigen Bearbeitung erhalten habe.

Justine Lohr

RUDOLF BAEHR DRUCK- UND WERBETECHNIK
WÜRZBURG KOLOFFSTEINSTR. 2